



Pro gradu -tutkielma  
Fysikaalisten tieteiden koulutusohjelma  
Fysiikka

SISÄISEN SÄDEHOIDON ANNOSMÄÄRITYS MAKSAN  
RADIOEMBOLISAATIO-HOIDOISSA

Satu Pekkarinen

2020

Ohjaaja: FT Vappu Reijonen

Tarkastajat: Prof. Sauli Savolainen  
Prof. Mikko Tenhunen

HELSINGIN YLIOPISTO  
MATEMAATTIS-LUONNONTIETEELLINEN TIEDEKUNTA

PL 64 (Gustaf Hällströmin katu 2)  
00014 Helsingin yliopisto



HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

MATEMAATTIS-LUONNONTIEDELLINEN TIEDEKUNTA  
MATEMATISK-NATURVETENSKAPLIGA FAKULTETEN  
FACULTY OF SCIENCE

Tiedekunta – Fakultet – Faculty		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree programme
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Fysiikka
Tekijä – Författare – Author		
Satu Pekkarinen		
Työn nimi – Arbetets titel – Title		
Sisäisen sädehoidon annosmääritys maksan radioembolisaatio-hoidoissa		
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Pro gradu	30.04.2020	44
Tiivistelmä – Referat – Abstract		
<p>Radioembolisaatio eli SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) on yksi sisäisen sädehoidon hoitomuodoista, jota käytetään pääasiassa hepatosellulaarisen karsinoman ja maksametastaasien hoitoon. SIRT-hoidossa käytetään radioaktiivisia yttrium-90:tä sisältäviä mikrorakeita, jotka injektoidaan potilaan maksan verenkiertoon.</p> <p>Dosimetria on tärkeä osa SIRT-hoitoa. Tämän tutkimuksen päätavoite oli selvittää SIRT-hoitoihin liittyvää annosmääritystä ja kokeilla dosimetria-ketjun toteuttamista MIM:n SIRT-hoitoihin tarkoitetulla SurePlan™ LiverY90 –analysointiohjelmalla.</p> <p>Mittauksissa käytettiin kahta erilaista testikappaletta, joihin sijoitettiin SIRT-mikrorakeita. Näiden testikappaleiden mittauksilla oli tarkoitus tutkia SIRT-hoitoihin liittyviä ongelmia sekä selvittää aktiivisuuden ja ilmaisimen laskemien havaintojen välinen suhde. Tutkimuksessa käytettiin kahta erilaista analysointiohjelmää, Siemensin Volumetric analysis ja MIM:n SurePlan™ LiverY90. Ensimmäisen testikappaleen mittauksissa huomattiin SIRT-hoitojen yhdeksi suurimmaksi ongelmaksi kuvausmenetelmiin liittyvän osittaistilavuusefektin vaikutus kuvien analysoimisessa. Toisen testikappaleen mittauksissa keskityttiin määrittämään aktiivisuuden ja ilmaisimen laskemien havaintojen välinen suhde (Bq/counts), joka todettiin olevan kertaluokkaa <math>10^2 - 10^3</math>.</p> <p>Tutkimuksessa analysoitiin myös yhden potilaan anonymisoidut kuvat. MIM:n analysointiohjelmalla käytiin läpi koko dosimetria-ketju potilaan kuvia käyttäen. Analyysitulokset esimerkkipotilaasta ja testikappalemittauksista poikkesivat toisistaan, mikä havainnollistaa yttrium-90:n kvantitaatioon liittyviä haasteita. Potilaan kuvia analysoitaessa SIRT-hoidosta nousi esille kehityksen kohteita, muun muassa potilaan kuvausasennon pitäminen samana eri kuvauskerroilla ja paremman SIRT-hoitoa simuloivan radiolääkeen löytäminen.</p> <p>Annoslaskentaohjelmien kehittyminen ja tuominen osaksi kliinistä työtä auttavat kehittämään SIRT-hoitojen dosimetriaa ja mahdollistavat paremman potilaskohtaisen optimoinnin.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords		
SIRT, radioembolisaatio, sädehoito		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
Kumpulan tiedekirjasto		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

## **Kiitokset**

Kiitän HUS Syöpäkeskusta mahdollisuudesta tutkimuksen tekemiseen. Erityisesti haluan kiittää ohjaajaani Vappu Reijosta mielenkiintoisesta aiheesta ja kannustavasta ohjaamisesta.

Kiitos vanhemmilleni loputtomasta tuesta opintojeni aikana. Lopuksi haluan vielä yhteisesti kiittää kaikkia heitä, jotka kannustivat minua gradun tekemisessä.

# Sisällysluettelo

<b>1. Johdanto .....</b>	<b>1</b>
1.1 Radioembolisaatio (SIRT) .....	2
1.1.1 Teoria ja periaate .....	2
1.1.2 Annoslaskenta ja dosimetria .....	3
1.2 Maksan radiobiologia .....	11
1.2.1 Säteilyn vaikutus kudoksessa .....	12
1.2.2 Säteilyn vaikutus maksassa .....	14
1.3 SIRT-hoitoon liittyvä kuvantaminen .....	14
1.3.1 Aktiivisuusmittari .....	15
1.3.2 Gammakamera .....	16
1.3.3 Bremsstrahlung-SPECT-TT .....	16
<b>2. Aineisto ja menetelmät .....</b>	<b>18</b>
2.1 Testikappaleet .....	18
2.1.1 Alderson-testikappale .....	18
2.1.2 Elastinen testikappale .....	20
2.2 Esimerkkipotilas .....	23
<b>3. Tulokset ja analysointi .....</b>	<b>25</b>
3.1 Testikappaleet .....	25
3.1.1 Alderson-testikappale .....	25
3.1.2 Elastinen testikappale .....	27
3.2 Esimerkkipotilas .....	30
3.3 Analysointiohjelmien vertailu .....	36
<b>4. Pohdinta .....</b>	<b>39</b>
<b>Lyhenneluettelo .....</b>	<b>41</b>
<b>Kirjallisuusluettelo .....</b>	<b>42</b>

# 1. Johdanto

Radioembolisaatio eli SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) on yksi sisäisessä sädehoidossa käytettävistä menetelmistä. Sillä hoidetaan pääasiassa heptosellulaarista karsinoomaa (HCC) ja maksametastaaseja. Maksasyöpä on kolmanneksi yleisin kuolemaan johtava syöpä ja kuoleman aiheuttaja potilailla, joilla on maksakirroosi. [1] SIRT-hoidossa käytetään yttrium-90 (Y-90) isotooppia sisältäviä mikrorakeita, jotka injektoidaan yhteen tai useampaan kohtaan eri maksavaltimohaaroista. Mikrorakeet kertyvät kasvaimiin ja emittoivat beeta-säteilyä tuhoten syöpäsoluja.

Dosimetria on tärkeä osa SIRT-hoitoa. On varmistuttava siitä, kuinka paljon tuumorit tai tervekusos saavat annosta. [2] Huolellisella hoidon suunnittelulla voidaan minimoida sivuvaikutukset ja maksimoida hoitovaste. SIRT-hoidoilla voidaan parhaimmillaan pidentää potilaan elinikää ja pienentää tuumoria mahdollisia jatko-operaatioita varten. Dosimetrian suurin haaste SIRT-hoidossa onkin määrittää potilaskohtaisesti optimaalinen aktiivisuus, jolla saadaan paras hoitovaste ja mahdollisimman pienet normaalikudosvauriot.

Tämän työn tarkoitus oli perehtyä SIRT-hoitoihin ja siihen liittyvään annosmääritykseen. Tutkimuksessa käytettiin kahta erilaista testikappaletta selvittämään SIRT-hoitoihin liittyviä ongelmia ja löytämään potilaalle annetun aktiivisuuden ja ilmaisimen laskemien havaintojen välinen suhde. Työssä käsiteltiin myös yksi esimerkkipotilas. Testikappaleiden ja potilaan anonymisoidut kuvat analysoitiin käyttäen Siemensin Volumetric analysis -ohjelmaa ja MIM SurePlan™ LiverY90 -ohjelmaa. Potilaan kuvadatala pystyttiin käymään läpi koko dosimetriketju MIM:n analysointiohjelmalla.

Tutkimus toteutettiin HUS:n Syöpäkeskuksen isotooppihoitoyksikössä, jossa SIRT-hoitoihin käytetään Sirtex Medicalin valmistamia mikrorakeita, joiden kaupallinen nimi on SIR-Spheres®. SIR-Spheres® mikrorakeet valmistetaan hartsista. Niiden kehittäminen alkoi Australiassa vuonna 1980 ja hoidon virallinen hyväksyntä saatiin Euroopassa ja Yhdysvalloissa vuonna 2002.

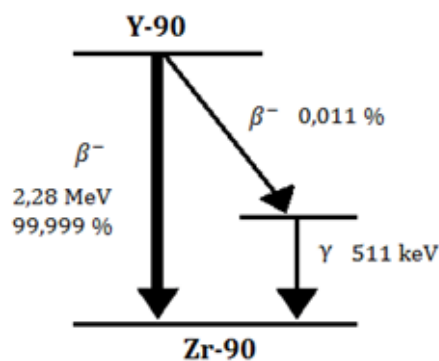
## 1.1 Radioembolisaatio (SIRT)

### 1.1.1 Teoria ja periaate

Radioembolisaatio eli SIRT on suhteellisen uusi palliatiivinen hoitomuoto, jolla hoidetaan HCC:ta tai maksametastaaseja. [3] SIRT-hoitoon valikoituu potilaita, joiden kasvaimia ei voida leikata tai hoitaa muulla tavalla. Hoidon tavoitteena on hidastaa taudin etenemistä, lievittää oireita, lisätä elinaikaa ja mahdollisesti pienentää kasvainta/kasvaimia resektiota, ablaatiota tai elinsiirtoa varten. SIRT-hoito voidaan toteuttaa yksin tai yhdistää kemoterapiaan.

SIRT-hoidossa käytettävät mikrorakeet sisältävät yttriumin isotooppia yttrium-90:tä. Y-90 lähettää korkeaenergistä elektronisäteilyä eli se on beeta-emitteri, jonka puoliintumisaika on 64,2 tuntia. [4] Y-90:n lähettämien beetahiukkasten maksimi-energia on 2,28 MeV [2] (keskimääräinen energia 0,94 MeV [4]). Beetasäteily etenee pehmytkudoksessa muutaman millimetrin, maksimissaan 11 mm. [4] Yttrium-90:n hajoamiskaavio on esitetty kuvassa 1. Kuvasta nähdään, että beetahajoamisen ohella pieni osa hajoamisista (noin 0,011 %) tapahtuu Zirkonium-90:n (Zr-90) viritystilän kautta, joka purkautuu parinmuodostuksella. Parinmuodostuksen seurauksena emittoituu 511 keV:n gammasäteilyä. [5]

SIRT-mikrorakeet ovat hyvin kevyitä ja pieniä, jotta ne pystyvät kulkeutumaan veren mukana. Mikrorakeiden täytyy kuitenkin olla tarpeeksi suuria jäädäkseen kiinni tuumorin pienempiin verisuoniin. Hartsista tehtyjen mikrorakeiden halkaisija on  $(32 \pm 10) \mu\text{m}$ . [4] Suurin osa potilaista saa 1,5 – 2 GBq:n aktiivisuuden, joka sisältää keskimäärin 50 miljoonaa (40 – 80 milj.) mikroraetta. Yksittäisen mikrorakeen aktiivisuus on noin 50 Bq. [4]



Kuva 1. Yttrium-90:n hajoamiskaava [2] [5]

Potilaat valitaan tarkoin SIRT-hoitoon. On tärkeää, että potilas hyötyy hoidosta ja haittavaikutukset pysyvät mahdollisimman vähäisinä. Alla on lista muutamista kriteereistä, jotka SIRT-hoitoon valittavan potilaan on täytettävä [6]

- Tauti on ainoastaan tai sen suurimmat pesäkkeet ovat maksassa
- Elinajanodote on enemmän kuin kolme kuukautta
- Riittävä maksan toiminta (bilirubiini < 34  $\mu\text{mol/L}$  tai 2.0 mg/dL)

### 1.1.2 Annoslaskenta ja dosimetria

Dosimetria on tärkeä osa SIRT-hoidon suunnittelua ja toteutusta. Eurooppalaisten sairaaloiden antamia vastauksia dosimetriasta käsittelevän tutkimuksen mukaan noin 82 % vastanneista käytti dosimetriaa yttrium-hoidoissa. [7] Hoidon suunnittelulla voidaan arvioida tuumoreiden saamaa annosta ja hoitotulosta, johon vaikuttavat ainakin seuraavat tekijät [8]

- normaalin maksakudoksen ja tuumorin suhde
- tuumoriin kertynyt aktiivisuus
- mahdolliset terve kudosten sivuvaikutukset
- potilaan yleiskunto
- absorboitunut kokonaisannos

Hoidon suunnittelu tehdään esitutkimuksen perusteella. SIRT-hoidossa toteutuva annosjakauma voidaan arvioida soveltamalla yleisesti sisäisessä sädehoidossa käytettävää MIRD-formalismia (Medical Internal Radiation Dose) esitutkimuksessa havaittuun merkkiaineen jakaumaan.

MIRD-formalismissa radiolääkkeen injektioimisen jälkeen kohde elimen tai kudoksen ( $r_T$ ) keskimääräinen annos tietyn ajan ( $T_D$ ) yli määritetään seuraavasti [9]

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (1)$$

missä  $A(r_S, t)$  on aktiivisuus säteilyn lähde elimestä ( $r_S$ ) aikana  $t$ ,  $M(r_S, t)$  on kohde elimen massa aikana  $t$ ,  $E_i$  on säteilyn emission  $i$  keskimääräinen energia,  $Y_i$  sen emittoituneiden partikkelien määrä hajoamista kohti ja  $\phi$  on lähde elimestä emittoituneen energian  $E_i$  fraktio. Kaikki termit

aktiivisuuden jälkeen voidaan ilmaista tekijällä  $S$ , joka kertoo kohde kudokseen absorboituneen annoksen jokaisen lähde elimen hajoamista kohti. [9]

Jos potilaan annos määritetään diagnostisen radiolääkkeen injektoimisen (kuten SIRT-hoidon esitutkimus) perusteella, jolloin lähde eikä kohde elimen massassa tapahdu merkittävää muutosta, voidaan kaava 1 yksinkertaistaa aikariippumattomaan muotoon [9]

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2)$$

missä termi  $\tilde{A}(r_S, T_D)$  on ajan yli integroitu aktiivisuus eli kaikkien hajoamisten määrä lähde elimessä tai kudoksessa tietyn annoksen integraation aikana  $T_D$ . [9]

MIRD-formalismia käytettäessä SIRT-hoidossa mikrorakeiden jakauma oletetaan samaksi kuin esitutkimuksessa havaitun merkkiaineen jakauma. Esitutkimuksen ja hoidon annosjakaumissa on kuitenkin havaittu eroavaisuutta, joten MIRD-formalismia ei voida suoraan käyttää hoidossa annettavan aktiivisuuden laskemiseen.

MIRD-formalismi voidaan kuitenkin johtaa vokselitasolle asti. Tätä lähestymistapaa kutsutaan Voxel S-value -metodiksi. Kuvaamalla radiolääkkeen eri vaiheet kehossa voidaan määrittää yksittäisten vokselien (tai vokseliryhmien) kumulatiiviset aktiivisuudet. MIRD-formalismissa voidaan käyttää  $S$  tekijöitä, jotka korreloivat kuvantamisen vokseligeometrian kanssa. MIRD-formalismia voidaan soveltaa kolmiulotteisen matriisin summauksessa arvioimaan annos lähdevokselien ympäröivässä kohdevoksella kaavalla 3 [10]

$$\bar{D}(\text{vokseli}_T) = \sum_{S=0}^N \tilde{A}_{\text{vokseli}_S} \cdot S(\text{vokseli}_T \leftarrow \text{vokseli}_S) \quad (3)$$

missä  $\text{vokseli}_T$  on kohde- ja  $\text{vokseli}_S$  lähdevokseli,  $N$  on kohdevoksella ympäröivien vokselien lukumäärä. Kaavan 3 summassa otetaan huomioon myös annos kohdevoksella ( $S = 0$ ). Laskemalla annokset kaavalla 3 jokaiselle mielenkiintoalueen vokselille, saadaan määritettyä alueen annosjakauma. [10]

Kuten MIRD-formalismissa, kaavassa 3 vokselien tekijä  $S$  on kohdevokselin keskimääräinen absorboitunut annos per radioaktiivinen hajoaminen lähdevoksella. Sekä kohde- että lähdevokseli oletetaan sijaitsevan homogeenisessä kudoksessa. Tästä johtuen Voxel S-value -metodin ongelmana on, ettei kudosten epähomogeenisuuksia oteta huomioon. [10]



Työssä käytettävistä kahdesta analysointiohjelmistosta MIM:llä hoidon jälkeisen annoksen laskemiseen voi valita joko Voxel S-value -metodin tai LDM:n (Local Deposition Method). LDM pohjautuu MIRD-formalismiin olettaen aktiivisuuden tuottaman annoksen absorboituvan täysin paikallisesti. Tätä oletusta käyttää myös SIR-Spheres®-mikrorakeiden valmistaja Sirtex Medical. Sirtex Medicalin suosittelemat annettavan annoksen laskentakaavat on esitetty myöhemmin. Siemensin analysointiohjelman avulla lasketut annokset määritettiin Sirtexin laskentakaavojen mukaan.

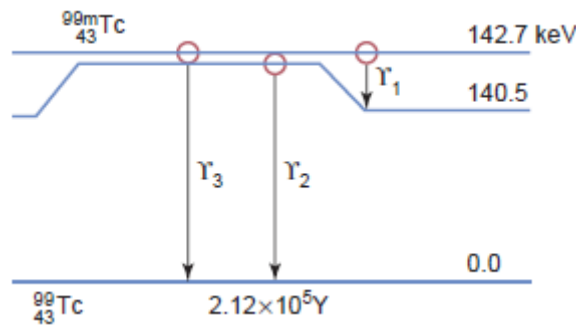
SIRT-hoito on kaksivaiheinen prosessi. Alla hoitoketju on pilkottu palasiin ja prosessi käydään läpi hoitotilanteen työjärjestyksen mukaan.

### ***1. vaihe: Esitutkimus***

SIRT-hoidon ensimmäisessä vaiheessa tehdään esitutkimus, jota kutsutaan koeponnistukseksi (engl. Workup). Esitutkimuksen tarkoitus on varmistaa hoidon sujuvuus, valmistella maksa tulevaa hoitoa varten ja simuloida hoitotilanne käyttäen merkkiainetta. Merkkiaineen avulla voidaan arvioida, mihin SIRT-mikrorakeet kulkeutuvat. Esitutkimuksessa myös määritetään hoidossa annettava aktiivisuus sekä päätetään hoidetaanko maksa yhdessä vai useammassa osassa.

Esitutkimuksessa potilaan nivusiin tehdään pieni viilto, josta joustava katetri viedään reisivaltimon kautta maksavaltimoon. Katetrin paikka pidetään samana esitutkimuksessa ja itse hoidossa. Katetriin injektoidaan röntgenvarjoainetta, jotta toimenpideradiologit näkevät maksan segmenttianatomian ja tekevät niin sanotut coilaukset. ”Coilaukseksi” (engl. coiling) kutsutaan työvaihetta, jossa toimenpideradiologia tukkii eli emboloi halutut valtimot rullaamalla metallilankaa valtimohaaroihin. Emboloitavat valtimot ovat niitä, jotka voivat viedä mikrorakeita muualle kehoon, esimerkiksi mahalaukuun ja virtsarakkoon.

Seuraava työvaihe esitutkimuksessa on Teknetium-99m-MAA-radiolääkeen (Macro Aggregated Albumin) injisointi. Teknetium-99m (engl. Technetium-99m, Tc-99m) on teknetium-99:n isomeeri, joka puolestaan on teknetiumin isotooppi. Tc-99m:n hajoamiskaavio on esitetty kuvassa 2. Virittynyt Tc-99m kokee isomeerisen siirtymän perustilaan pääasiassa emittoimalla



Kuva 2. Teknetium-99m:n hajoamiskaavio [9]

140,5 keV:n gammasäteilyä. Noin 11 % siirtymistä tapahtuu sisäisen konversion kautta emittoiden elektronin gammasäteilyn sijaan. [9] Tc-99m:n puoliintumisaika on 6,03 tuntia. [11]

Tc-99m-MAA-radiolääkkeen on tarkoitus jakautua maksassa samalla tavalla kuin SIRT-mikrorakeiden. Tällöin voidaan arvioida, kuinka paljon tuumorit keräävät aktiivisuutta, ja kuinka tasainen annosjakauma on.

Potilaalle tehdään kokokehon (engl. whole body) gammakuvaus eli kokokehokuvaus sekä yksifotoniemissiotomografian ja tietokonetomografian yhdistelmäkuvaus eli SPECT-TT-kuvaus Tc-99m-MAA-radiolääkkeen injektioimisen jälkeen. Kuvista voidaan arvioida, kuinka paljon radiolääkettä virtaa maksasta keuhkoihin tai muualle maksan ulkopuolelle. Jos vuotoa havaitaan liikaa, esitutkimus voidaan uusaa viikon päästä edellisestä. Uudessa esitutkimuksessa emboloidaan vielä ne valtimot, jotka kuljettavat liikaa mikrorakeita pois maksasta.

Vielä esitutkimuksen jälkeen potilas voidaan todeta sopimattomaksi SIRT-hoidolle. Tällainen syy voi olla esimerkiksi keuhkoihin kertyvä liian suuri aktiivisuus, jota ei voida emboliolla korjata. Hoito voidaan jopa keskeyttää, jos potilaalle tulee esimerkiksi suonten iskemiaa. Iskemia on hyvin vaikea ilmiö tutkia ja ennustaa. [2]

### ***Keuhkoshuntti***

Potilaalle määritetään keuhkoihin kertyvä aktiivisuus käyttämällä esitutkimuksen jälkeen otettuja kuvia. Kuviin määritetään erilliset mielenkiintoalueet eli ROI-alueet (Region of Interest) keuhkojen ja maksan ympärille. Ohjelma laskee, kuinka monta ilmaisimen laskemaa havaintoa (engl. counts) jää kunkin alueen sisään.

Niin kutsuttu keuhkoshuntti (engl. lung shunting) kertoo, kuinka suuri keuhkojen saama aktiivisuus on. Se saadaan määritettyä kaavalla 4 ja sen yksikkö on prosentti. [12]

$$Keuhkoshuntti = \frac{\text{ilmaisimen laskemat havainnot keuhkoissa}}{\text{ilmaisimen laskemat havainnot keuhkoissa ja maksassa}} \cdot 100 \quad (4)$$

Keuhkoshuntin ollessa liian korkea, voidaan hoitoaktiivisuutta pienentää, jotta vältetään keuhkojen säteilyannosrajojen ylittämistä. [8] Jos potilaan keuhkoshuntti on alle 10 %, suunniteltua hoitoaktiivisuutta ei tarvitse pienentää. Jos keuhkoshuntti on 10 – 15 %, mikrorakeita kehoitetaan valmistajan mukaan vähentämään 20 %. Jos keuhkoshuntti on 15 – 20 %, mikrorakeita kehoitetaan valmistajan mukaan vähentämään 40 %. Jos potilaan keuhkoshuntti on yli 20 %, SIRT-hoitoa ei tule antaa kyseiselle potilaalle. [12]

Joissakin analysointiohjelmissa (kuten MIM SurePlan™ LiverY90), keuhkoshuntti voidaan määrittää esitutkimuksesta saatujen SPECT-TT-kuvien avulla kokokehokuvien sijaan.

### **Annettavan aktiivisuuden laskeminen**

Potilaalle hoidossa annettava aktiivisuus, toisin sanoen SIRT-mikrorakeiden määrä, määritetään esitutkimuksen perusteella. SIR-Spheres® mikrorakeiden valmistajan Sirtex Medicalin hyväksymiä aktiivisuuden laskentamalleja on kolme.

Ensimmäistä mallia kutsutaan Empiiriseksi malliksi, joka perustuu tuumorimassan kokoon maksassa eli tarkastellaan tuumoreiden tilavuuden suhdetta koko maksan tilavuuteen. Aktiivisuus määritellään taulukon 1 mukaisesti. [12] Empiirinen malli perustuu täysin TT- tai magneettikuvauksen (MRI) avulla mitattuihin maksan ja tuumoreiden kokoon, joten sitä ei enää nykyään käytetä aktiivisuuden laskemiseen turvallisuussyistä. [3]

Toinen malli on nimeltään BSA-metodi (Body Surface Area). BSA-metodissa aktiivisuus valitaan

**Taulukko 1.** Aktiivisuuden määrittäminen Empiirisen mallin mukaan

Tuumorin osuus maksasta [%]	Suosittelut Y-90 aktiivisuus
> 50 %	3.0 GBq
25 % – 50 %	2.5 GBq
< 25 %	2.0 GBq

potilaan ja tuumorin koon mukaan eli oletetaan ihmisen koon korreloivan maksan kokoon. [3] Ensin potilaan kehon pinta-ala (eli BSA) lasketaan painon ja pituuden avulla. Seuraavaksi tuumorin prosentuaalinen suhde maksaan määritetään kaavan 5 avulla. Tarvittavat tilavuudet määritetään diagnostisista TT-kuvista. [12]

$$\text{tuumorin suhde maksaan} = \frac{\text{tuumorin tilavuus}}{\text{tuumorin} + \text{maksan tilavuus}} \cdot 100 \quad (5)$$

Potilaalle annettava aktiivisuus (A) saadaan laskettua seuraavasti [12]

$$A = (BSA - 0.2) + \left( \frac{\text{tuumorin suhde maksaan}}{100} \right) \quad (6)$$

Suurin osa potilaista saa BSA-metodin mukaan 1.3 GBq – 2.5 GBq aktiivisuuden, jos koko maksa hoidetaan. [12]

BSA-metodi on käytetyin malli, koska sitä voidaan käyttää yhdelle tai useammalle tuumorille. Kennedy et al. tekemässä tutkimuksessa vuonna 2009 koottiin yhteen hoitoparametreja ja tuloksia 680 hoidosta. BSA-metodia käytettiin 500 hoidossa eli noin 73,5 %, ja Empiiristä mallia 128 hoidossa eli noin 18,8 %. BSA-metodilla määritetyistä aktiivisuuksista 491 aktiivisuutta päätettiin kuitenkin laskea hoitavan lääkärin määräyksestä. Syitä aktiivisuuden laskemiselle olivat esimerkiksi huoli maksan sietokyvystä tai hoidonaikainen päätös. Empiirisen mallin aktiivisuuksia laskettiin vain muutamassa tapauksessa. Mediaani määritetyille aktiivisuuksille oli Empiirisellä mallilla ( $2,0 \pm 0,4$ ) GBq ja BSA-metodilla ( $1,6 \pm 0,5$ ) GBq. [4]

Viimeinen eli Partitiomalli on näistä kolmesta kaikkein täsmällisin ja ainoa malli, joka on kehitetty suoraan MIRD-formalismista. [3] Partitiomallia käytetään pääasiassa, jos potilaalla on maksassa yksi selkeä tuumori. [4] Potilaalle määritetään sellainen aktiivisuus, joka ei vahingoita tervettä maksakudosta tai keuhkoja. Terveen maksakudoksen annos ei saa ylittää 50 Gy:tä potilailla, joilla on muuten normaali maksa. Jos potilaalla on todettu maksakirroosi tai maksa ei ole muuten täysin normaali, annos ei saa ylittää 40 Gy:tä. Keuhkojen annos ei saa ylittää 25 Gy:tä, mutta optimaalinen annos olisi alle 20 Gy:tä.

Partitiomallin käyttämiseen tarvitaan sekä TT-kuvien että esitutkimuksen jälkeen tehdyn gammakuvauksen antamaa informaatiota. Ensimmäiseksi potilaan TT-kuvista määritetään tuumorin ja normaalin maksakudoksen tilavuudet. Nämä tilavuudet muutetaan massaksi

käyttäen oletusta, että kaikki tiheydet ovat  $1 \text{ g/cm}^3$ . Keuhkojen massa voidaan määrittää joko TT-kuvauksesta edellä mainitulla tavalla muuttaen tilavuus massaksi tai voidaan arvioida keuhkojen massan olevan 1000 g. Seuraavaksi määritetään esitutkimuksen jälkeen otetuista gammakuvista, kuinka paljon Tc-99m-MAA-radiolääkettä hakeutuu tuumoriin, terveeseen maksakudokseen ja keuhkoihin. Tämän jälkeen voidaan laskea aktiivisuuden  $T/N$ -suhdeluku (aktiivisuus elimen tai kudoksen massaa kohden) seuraavasti [12]

$$T/N = r = (A_{\text{tuumori}}/M_{\text{tuumori}})/(A_{\text{maksa}}/M_{\text{maksa}}) \quad (7)$$

missä  $A$  kuvaa aktiivisuutta ja  $M$  massaa. Kaavassa 7 *maksa* tarkoittaa normaalia ja tervettä maksakudosta.

Keuhkoihin kertyvä aktiivisuus lasketaan Partitiomallissa seuraavasti [12]

$$\text{Keuhkojen aktiivisuus}(A_{\text{keuhko}}) = A_{\text{kok}} \cdot \frac{L}{100} \quad (8)$$

missä  $A_{\text{kok}}$  on annettu kokonaisaktiivisuus ja  $L$  on keuhkoshuntti, joka saadaan alla olevasta kaavasta 9 [12]

$$\text{Keuhkoshuntti} = L = \frac{100 \cdot A_{\text{tuumori}}}{(A_{\text{keuhko}} + A_{\text{maksa}} + A_{\text{tuumori}})} \quad (9)$$

Keuhkoshuntin yksikkö on prosentti ja se määritetään esitutkimuksen perusteella.

Maksan kaavaa 7 ja keuhkojen kaavaa 8 joudutaan käyttämään rajoittavina tekijöinä kokonaisaktiivisuutta määritettäessä. Kokonaisaktiivisuus lasketaan kaavalla 10 [12]

$$A_{\text{kok}} = \frac{D_{\text{keuhko}} \cdot M_{\text{keuhko}} \cdot 100/L}{49670} \quad (10)$$

missä  $D_{\text{keuhko}}$  on keuhkojen annos,  $M_{\text{keuhko}}$  keuhkojen massa,  $A_{\text{kok}}$  kokonaisaktiivisuus ja  $L$  keuhkoshuntti. Kaavassa 10 käytetään esimerkkinä keuhkoja, mutta tähän voi laittaa maksan vastaavat arvot.

Valmistajan hyväksymistä laskentamalleista ainoastaan partitiomallissa käytetään dosimetristä näkökulmaa, koska se tarjoaa erillisen arvion tuumorille ja terveelle maksakudokselle.

Partitiomallin heikkous on, ettei sitä voida käyttää useiden tuumoreiden hoitoon. [2]

## **2. vaihe: Hoito**

SIRT-hoidon toinen vaihe on itse hoito, joka toteutetaan 1-3 viikon kuluttua esitutkimuksesta. Katetri asetetaan samaan kohtaan sekä longitudi- että lateraalisuunnassa kuin se oli esitutkimuksessa. [2] Mikrorakeet ovat lasipullossa, jossa on vettä injektointia varten. Jokainen pullo kalibroidaan sisältämään 3 GBq yttrium-90:tä (referenssiaika yleensä hoitopäivänä klo 23:00 GMT) ja 5 ml steriiliä vettä. [12] Vuonna 2015 tehdyn tutkimuksen mukaan, steriilin veden korvaaminen 5 % glukoosilla muun muassa parantaa SIRT-hoidon turvallisuutta, pienentää mikrorakeiden pysähtymistä tai takaisinvirtausta ja vähentää hoidon aikaista kipua. [13]

SIRT-mikrorakeita sisältämästä pullosta vedetään haluttu aktiivisuus, joka injektoidaan katetrin kautta potilaan maksaan. Mikrorakeet kulkeutuvat veren mukana ja hakeutuvat kasvaimiin. Kasvaimissa mikrorakeet jäävät kiinni pieniin verisuoniin ja lähettävät beetasäteilyä, joka tuhoaa tuumorikudosta tai parhaassa tapauksessa koko tuumorin. Mikrorakeiden injektointin jälkeen potilas viedään Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvaukseen. Kuvauksen avulla varmistetaan siitä, ettei mikrorakeita ole vuotanut maksan ulkopuolelle, nähdään niiden aiheuttama annosjakauma sekä määritetään tuumorin/tuumoreiden ja terveiden maksakudoksen saama annos.

Vaihtoehtoisesti joissakin sairaaloissa potilas kuvataan PET:llä (Positroniemissiotomografia). Pieni osa yttrium-90:n hajoamisista tapahtuu Zr-90:n viritystilan purkautuessa parinmuodostuksella (kuva 1). Parinmuodostuksessa elektronin ohella syntyvän positronin annihilaatiota käytetään hyväksi PET-kuvauksessa. [3] PET-kuvaukseen voidaan liittää tietokonetomografia- (PET-TT) tai magneettikuvaus (PET-MRI).

Mikrorakeiden injektointi kestää noin tunnin ja sen toteuttaa radiologi. Potilas on hoidon aikana hereillä, mutta paikallinen puudutus tarvitaan nivusten alueelle. Potilaan ei tarvitse olla säteilyeristyksessä, koska säteily on vaimeaa kehon ulkopuolelle. Kahden viikon kuluttua aktiivisuudesta on jäljellä enää noin 3 %. Mikrorakeet jäävät pysyvästi potilaan kehoon. [6] Ne ovat bioyhteesopivia, mutta eivät biologisesti hajoavia. [3]

Usein SIRT-hoito toteutetaan käytännön syistä yhdellä hoitokerralla. [2] SIRT-hoito voidaan kuitenkin uusina tai alun perin suunnitella annettavaksi kahdella eri hoitokerralla. National

Tumor Institute of Milanin tekemän tutkimuksen mukaan HCC:tä sairastavista 52 potilaasta vain 6 eli noin 11,5 % sai SIRT-hoidon kaksi kertaa. [1] On todella harvinaista, että potilaalle annetaan kolme SIRT-hoitoa, mutta kirjallisuudessa on muutamia mainintoja tällaisistakin potilaista. [2]

### ***Annoksen määrittäminen hoidon jälkeen***

Hoidon jälkeen potilaalle tehdään kokokeho- ja Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvaus. SPECT-TT-kuvista määritetään elimen tai kudoksen saama annos seuraavasti [12]

$$D = \frac{49670 \cdot \text{Yttriumin aktiivisuus elimessä tai kudoksessa}}{\text{elimen tai kudoksen massa}} \quad (11)$$

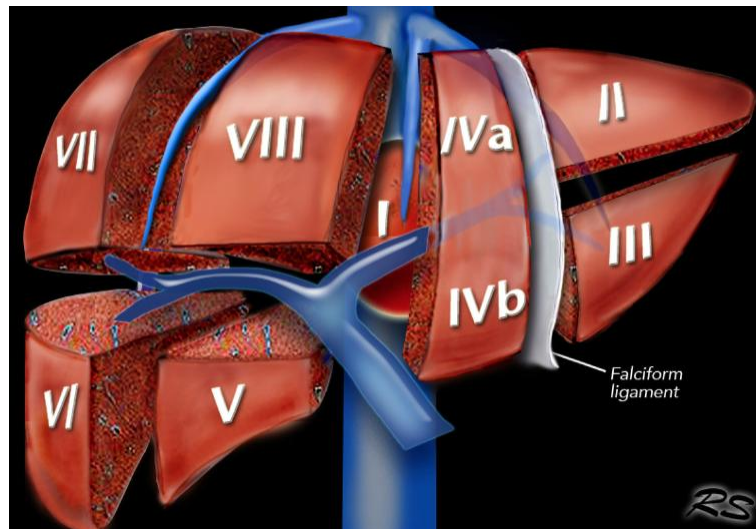
missä yttrium-90:n aktiivisuus tulee ilmoittaa yksikössä gigabecquerel (GBq) ja massa grammoissa (g), jolloin annoksen  $D$  yksiköksi saadaan gray (Gy). Massojen määrittämisessä voidaan käyttää oletusta, että kaikki tiheydet ovat  $1 \text{ g/cm}^3$ .

## **1.2 Maksan radiobiologia**

Maksa on ihmisen suurin rauhanen ja sisäelin. Vainajan maksa painaa noin 1,5 kg. Elävän ihmisen maksan paino vaihtelee sen sisältämän verimäärän mukaan. Maksa sijaitsee kylkiluiden suojassa, pallean alla mahaontelon sisäosassa ja sitä ympäröi sidekudoskapseli. Maksaportti sijaitsee keskellä maksan alapintaa. Porttilaskimo ja maksavaltimo kulkevat sen läpi tuoden verta maksaan. Myös sappitiet kulkevat maksaportin läpi. [14]

Maksa on tärkeä osa ihmisen kehoa ja sillä on monta tehtävää kehon toiminnassa. Se osallistuu ruuansulatukseen erittämällä suoliston rasvojen emulgoimiseen tarvittavaa sappea. Maksa poistaa osan elimistön kuona-aineista sekä verestä elottomia ja eläviä haittatekijöitä. Se toimii ravintoaine- ja verivarastona sekä elimistön ”kemiallisena tehtaan”. Sikiöllä verisolut muodostuvat maksassa. [14]

Maksan yksi tarkoitus on puhdistaa verta. Veri tulee maksaan kahta reittiä pitkin, maksavaltimo tuo noin 25 % ja porttilaskimo noin 75 % maksan verestä. Maksavaltimo tuo



**Kuva 3.** Maksan segmentointi Couinaudin mukaan [15]

hapettunutta verta ja porttilaskimo vähähappista, mutta ravinnepitoista laskimoverta. Vähähappinen veri on kiertänyt mahalaukun, suoliston, haiman ja pernan hiussuonissa. [14] Normaali terve maksakudos saa suurimman osan verestään porttilaskimosta, kun taas maksatuumorit saavat 80 – 100 % verestään maksavaltimosta. [4] Tätä tietoa käytetään hyväksi SIRT-hoidossa, jossa mikrorakeet viedään tuumoriin maksan verenkierron avulla.

Maksa jaetaan kahteen suureen lohkoon (oikea ja vasen) ja kahteen pieneen lohkoon (neliö- ja häntälohko). Sidekudos erottaa lohkot toisistaan. Usein maksan jaossa käytetään niin kutsuttua Couinaudin luokitusta, jossa maksa jaetaan kahdeksaan alaosiioon tai segmenttiin. Segmentin keskellä on porttilaskimon, maksavaltimon ja sappitiehyen haara. Jokainen segmentti on oma yksikkönsä ja pystyy toimimaan yksinään. Toisin sanoen, jos yksi segmenteistä vaurioituu tai tuhoutuu, se ei heikennä muiden segmenttien toimintaa ja maksa pysyy yhä toiminnassa. Kuvassa 3 on esitetty maksan segmentointi Couinaudin mukaan.

### 1.2.1 Säteilyn vaikutus kudoksessa

Soluun on kehittynyt tunnistus- ja korjausmekanismeja DNA-vaurioita varten, koska arviolta satoja DNA-vaurioita tapahtuu jokaisessa solussa päivittäin solunsisäisen normaalin aineenvaihdunnan seurauksena. Näiden muutoksien korjaaminen on ehdoton edellytys perimän säilymiselle. Perimää voi vaurioittaa kuitenkin muun muassa radioaktiivisten aineiden lähettämä ionisoiva säteily. Ionisoivaksi säteilyksi kutsutaan säteilyä, jolla on niin paljon



energiaa, että se pystyy irrottamaan aineen atomeista elektroneja (ionisaatio) tai rikkomaan sen molekyylejä. Osuessaan soluun, ionisoiva säteily vaurioittaa solun toiminnan kannalta tärkeitä makromolekyylejä. Säteilyn aiheuttamat fysikaaliset vaikutukset tapahtuvat välittömästi, kun taas biologiset vaikutukset voivat tapahtua sekuntien tai jopa vuoden päästä. [16] [17]

Ionisoivan säteilyn osuessa soluun, solussa tapahtuu ensimmäiseksi niin kutsuttu fysikaalinen vaihe, jonka aikana varaukselliset hiukkaset reagoivat solun atomien kanssa ionisoimalla tai nostamalla niitä korkeammalle energiatasolle. Seuraavaksi tapahtuu kemiallinen vaihe. Yhden millisekunnin aikana ionisoituneet atomit ja molekyylit reagoivat muiden solun komponenttien kanssa nopeissa kemiallisissa reaktioissa. Seurauksena syntyy DNA-vaurioita. [17]

Suurimman osan DNA-vaurioista solu pystyy korjaamaan, varsinkin vain toisen DNA-ketjun rihman katketessa. Tällaista vauriota kutsutaan subletaaliksi, koska se harvoin johtaa solukuolemaan vaan yleensä korjaantuu parin tunnin aikana. Jos kaksoisrihman molemmat osat katkeavat, saattaa soluun tulla letaali eli korjautumaton soluvaurio. Letaaleistakaan vaurioista vain pieni osa on todellisuudessa letaaleja ja johtavat solukuolemaan. DNA-vaurio ei aina ole tarpeeksi vakava johtaakseen solukuolemaan. Sen sijaan seurauksena voi olla mutaatio eli DNA:n emäksien järjestyksen tai määrän muutos. Mutaation sijainti voi olla sellainen, ettei sillä ole vaikutusta solun toimintaan. Pahimmillaan se voi kuitenkin johtaa karsinogeneesiin. [17]

Ensisijaisesti säteilyn aiheuttama solutuho riippuu absorboituneesta annoksesta. Kuitenkaan määräsuuruusella annoksella ei ole aina samaa vaikutusta pahanlaatuiseen tuumoriin eikä terveeseen normaalikudokseen. Säteilyn tai sädehoidon vaikutusta ei voida kuvata yhdellä biologisella mallilla, koska vaikutus on seurausta usean erillisen asian summasta. Esimerkiksi kudoksen sädeherkkyys, joka on solutason ominaisuus, vaikuttaa säteilyn aiheuttamaan reaktioon. Sädeherkkyys kuvaa todennäköisyyttä, että tietty säteilyannos aiheuttaa solutuhon. Hyvin sädeherkät elimet tai kasvaimet tarvitsevat vain pienen annoksen soluvaurioon, kun taas ei-sädeherkät kudokset tarvitsevat samansuuruisen vaurioon isomman annoksen. Sädeherkkyyden erot kudosten välillä johtuvat niiden erilaisesta kyvystä korjata DNA-vaurioita. Kaikkia korjausmekanismien sääteleviä geenejä ei ole tunnistettu. Vielä ei ole keksitty keinoa mitata ihmisen, yksittäisen kasvaimen tai kudoksen luontaista sädeherkkyyttä.

Sädeherkkyyden ohella solusyklin vaihe vaikuttaa, kuinka herkkä solu on säteilyn vaikutukselle. Sädehoidon kannalta on tärkeää määrittää kasvaimen koko. Isompi kasvain tarvitsee suuremman annoksen. Myös solun happipitoisuudella on merkitystä. On huomattu, että happea saamattomat solut kestävät säteilyä paremmin. Nämä ovat vain osa niistä tekijöistä, jotka vaikuttavat säteilyn aiheuttamaan vaurioon. [17]

### **1.2.2 Säteilyn vaikutus maksassa**

Maksa on sädeherkkä elin. Ulkoisessa sädehoidossa annostoleranssina maksalle pidetään 30 Gy:tä annettaessa 2 Gy:n fraktioina, kun säteilytetään koko elin. Säteilytyksen seurauksena voi syntyä hepatopatia (maksasairaus). Hepatopatialla on kaksi muotoa, akuutti säteilyn aiheuttama hepatiitti (maksatulehdus) tai krooninen hepatopatia. Akuutti hepatiitti on näistä kahdesta dominoivampi ja kehittyy 2 – 6 viikon jälkeen säteilytyksestä. Se aiheuttaa maksan laajenemisen ja askiteksen eli nesteen kertymisen vatsaonteloon. Akuutti hepatiitti esiintyy yleensä veno-okklusiivisena sairautena (VOD), joka on potilaalle letaali. Krooninen hepatopatia voi puolestaan kehittyä 6 kuukauden tai jopa vuoden päästä säteilytyksestä. [18]

SIRT-hoidossa terveen maksakudoksen annostoleranssina pidetään 50 Gy:tä. Jos potilaalla on todettu maksakirroosi tai maksa ei ole muuten täysin normaali, annostoleranssi on 40 Gy:tä. SIRT-hoidon jälkeen potilaalle voi kehittyä REILD (Radioembolization Induced Liver Disease) 4 – 8 viikon kuluttua hoidosta. REILD ilmenee keltaisuutena ja nesteen kertymisinä vatsaonteloon. Vakavimmissa tapauksissa potilaalla on todettu VOD. REILD:ä ei ole ilmennyt potilailla, joilla hoidettiin vain yksi lohko, tai jotka eivät ole olleet kemoterapiassa. REILD:n riskitekijänä pidetään korkeaa hoitoannosta suhteessa maksan kokoon. [19]

## **1.3 SIRT-hoitoon liittyvä kuvantaminen**

SIRT-hoidon esitutkimuksessa annettavan Tc-99m-MAA-radiolääkeen ja hoidossa annettavien Y-90-mikrorakeiden aktiivisuudet mitataan aktiivisuusmittarilla ennen injektioimista potilaaseen. Aktiivisuusmittarilla mitataan radioaktiivisen aineen absoluuttinen aktiivisuus. Esitutkimuksen jälkeen potilaalle tehdään kokokeho- ja SPECT-TT-kuvaus gammakameralla. Gammakamera mittaa kyseessä olevan radioaktiivisen aineen aktiivisuuden jakautumisen

potilaassa. Hoidon jälkeen potilaalle tehdään Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvaus keskivartalon alueelta kattaen koko maksan sekä -kokokehokuvaus (kuvausalue yleensä kaulasta reiteen saakka).

### 1.3.1 Aktiivisuusmittari

Aktiivisuusmittarilla mitataan potilaalle annettavien radioaktiivisten lääkevalmisteiden aktiivisuus. Useimmat aktiivisuusmittarit ovat kaivomaisia ionisaatiokammioita, joissa kaasuna käytetään argonia ( $Z = 18$ ). [9] Ionisaatiokammio on kaasutäytteinen ontelo, jossa on kaksi eri potentiaalissa olevaa elektrodia. Elektrodit keräävät kaasuonteloon syntyneet varauksenkuljettajat eli ontelon läpi kulkee virta, joka mitataan herkällä elektrometrillä (virta/varausmittarilla). Tämä virta on verrannollinen ionisaatioon/annosnopeuteen. [20] Aktiivisuusmittari ei siis mittaa suoraan lääkevalmisteen aktiivisuutta vaan säteilyn intensiteettiä.

Valmistaja on määrittänyt eri radioaktiivisille lääkevalmisteille omat kalibrointikertoimet. Aloittaessaan mittausta käyttäjä valitsee, mitä haluaa mitata (esimerkiksi yttrium-90), jolloin laite valitsee oikean kalibrointikertoimen. [9] Aktiivisuusmittari kalibroidaan käyttäen standardilähdettä ennen käyttöönottoa sekä vähintään kahden vuoden välein.

Aktiivisuusmittareissa puhtaiden beeta-emittereiden (kuten Y-90) mittaaminen tapahtuu epäsuorasti. Beetasäteily absorboituu liuokseen tai mittaustastiaan (radioaktiivisen aineen lasipullo tai injektioimiseen käytettävä ruisku) synnyttäen jarrutussäteilyä, jonka ionisaatiokammio mittaa. Koska beetasäteily voi absorboitua mittaustastiaan, on sen materiaalilla ja geometrialla suuri vaikutus mittaustulokseen. Puhtaat beetasäteilijät tulee kalibroida ja mitata aina samassa astiassa tai tuntea eri mittaustastioiden aiheuttama vaikutus kalibrointikertoimiin/mittaustuloksiin. Kliinisessä käytössä suositellaan käytettäväksi injektioruiskua. [21]

Aktiivisuusmittarin kammio on suojattu hyvin, ettei käyttäjä saa turhaa säteilyä, eikä mahdollisesti ympäriltä tuleva säteily vaikuta mittaukseen. Kammio on myös paineistettu, jotta laitteen herkkyys on maksimaalinen. [9]

### 1.3.2 Gammakamera

Gammakameran avulla voidaan havaita radioaktiivisen aineen lähettämä gammasäteily. Yleensä gammakamera koostuu tuikekiteestä ja useista valomonistinputkista. Tässä työssä käytettävässä mallissa (SiemensSymbia) on kaksi gammakameraa, joiden välistä potilaspöytä kulkee kokokehokuvauksessa. Gammakvantin absorptio kiteeseen aiheuttaa valonvälähdyksen, jonka valomonistinputki muuttaa sähköpulsiksi. Sähköpulsin koko määräytyy sen mukaan, kuinka paljon gammakvantin synnyttämästä valosta valomonistinputki havaitsee. Absorption tapahtumapaikan etäisyys ja avaruuskulma havaitsevaan valomonistinputkeen vaikuttavat havaittuun valon määrään. Vuorovaikutuskohta kiteessä lasketaan vertaamalla valomonistinputkista tulevia pulsseja keskenään. Jos putkien yhteenlasketut pulssit eli energiapulssi osuu yksikanavaiseen ikkunaan, tiedetään kyseessä olevan suoraa syntykohdastaan tullut gammakvantti, joka ei ole kokenut vuorovaikutusta kudoksessa eikä kollimaattorissa. Tällöin kyseistä tapahtumaa voidaan käyttää kuvan muodostukseen.

Gammakameran kuva on kuvamatriisi, johon sijoitetaan havaitut vuorovaikutukset kasvattamalla vastaavan kuvasolun arvoa yhdellä. Valmiissa kuvassa paljon radioaktiivisuutta keränneet kohdat näkyvät kirkkaina ja vastaavasti vähän aktiivisuutta keränneet kohdat tummina. [22]

### 1.3.3 Bremsstrahlung-SPECT-TT

Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvaus on yhdistelmä yksifotoniemissiotomografia- ja tietokonetomografiakuvauksesta. Bremsstrahlung-SPECT-kuvauksessa gammakamerat pyörivät kuvattavan kohteen ympärillä mitaten Bremsstrahlung-säteilyä eli jarrutussäteilyä. SIRT-hoidon jälkeen jarrutussäteilyä syntyy mikrorakeista, kun yttrium-90:n emittoima korkeaenerginen beeta-partikkeli (eli elektroni) hidastuu menettäen liike-energiaansa vuorovaikuttaessaan vierekkäisten elektronien kanssa. Liikkuvan elektronin menettämä liike-energia muuntuu fotonien jatkuvaksi energiaspektriiksi eli jarrutussäteilyksi (engl. bremsstrahlung) energiaperiaatteen mukaisesti. Bremsstrahlung-spektri on jatkuva ja laakea, ja siinä mahdollisesti esiintyvät piikit ovat peräisin väliaineen emittoimasta karakteristisesta röntgensäteilystä. Bremsstrahlung-SPECT-kuvauksessa käyttäjän tuleekin valita energiaikkuna kollimaattorin eikä kuvattavan isotoopin mukaan. [23] Y-90:n kuvauksessa on tutkittu erilaisia

kollimaattori-energiaikkuna-yhdistelmiä, minkä perusteella on päädytty nykyiseen kuvausprotokollaan, jossa käytetään HE- eli High Energy -kollimaattoreita ja energiaikkunaa  $120 \text{ keV} \pm 20 \%$ . Muodostuvan kuvan laatuun vaikuttavat vaimennus kudoksessa, sisäinen fotonisironna, fotonien energiaikkuna, alueellinen erottelukyky, kollimaattorin tyyppi, kuvauskulmat, aika ja kuvankäsittely. [9]

SPECT-kuvaus antaa tiedon, mihin aktiivisuus on kertynyt. Säteilyn vaimeneminen kuvauskohteessa aiheuttaa kuviin vääristymiä, jotka pyritään korjaamaan vaimennuskorjauksella. Tämän takia SPECT-kuvaukseen liitetään tietokonetomografiakuvaus, joka mallintaa säteilyn vaimenemista kuvauskohteessa. TT-kuvista nähdään myös kuvauskohteen tarkempi anatomia.

TT-kuvaus perustuu röntgenkuvaukseen. Potilaan ympärillä kulkevat röntgenputki ja vastakkaisella puolella säteilynlilmaisin. TT-kuvauksessa putkijännitteellä (kVp) määrätään syntyvän säteilyn jakauma sekä maksimienergia. Putkivirralla (mAs) puolestaan määritellään säteilyn määrä. Pöydän liikkeen suhdetta kuvaputken liikkeeseen kutsutaan pitchiksi. Kuvapakkaan ei synny rakoja, kun pitch on 1. TT-kuvauksen kuvanlaatua voidaan parantaa pienentämällä pitchiä. Tällöin kuvan kohina vähentyy ja resoluutio kasvaa, mutta samalla potilaan saama säteilyannos kasvaa. [9]

TT-kuvauksessa kuvanmuodostus perustuu röntgensäteiden absorptioon eri kudoksissa ja elimissä eli TT-kuva kertoo kuvattavan kohteen tiheysjakauman. Kuvan jokainen pikseli esitetään absorptiota vastaavana harmaansävynä.

Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvausta on kritisoitu sen huonon kuvanlaadun takia, joka voi johtaa väärään tulkintaan mikrorakeiden annosjakaumasta. Joissakin tutkimuksissa on pystytty parantamaan kuvanlaatua huomattavasti käyttämällä erikoiskollimaattoria ja muokkaamalla sironnan ja vaimennuksen korjauskeinoja. Tällaisten korjausten tekeminen vaatii kuitenkin pitkää kokemusta ja kalibroimista. [8]

## 2. Aineisto ja menetelmät

### 2.1 Testikappaleet

Tässä tutkimuksessa kuvattiin kaksi erilaista testikappaletta, Alderson- ja muovipullosta tehty elastinen testikappale. Saadut kuvapakat käsiteltiin sekä Siemensin ohjelmistoon kuuluvalla Volumetric analysis -ohjelmalla sekä MIM:n tarjoamalla SIRT-hoitoihin tarkoitettulla SurePlan™ LiverY90 -annoslaskentaohjelmalla, jossa käytettiin ”Y90 LDM Dose with Known Activity Restricted to Liver” nimistä polkua (engl. workflow).

Molemmille testikappaleille tehtiin Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvaukset, jossa käytettiin step-and-shoot-tekniikkaa eli kuvaukset tehtiin tietyistä kulmista (engl. view). Kuvauksissa käytettiin HE-kollimaattoreita, 32 kulmaa, 45 s per kulma, gammakamerat olivat 180° kulmassa toisiinsa nähden ja energiaikkuna oli  $120 \text{ keV} \pm 20 \%$ .

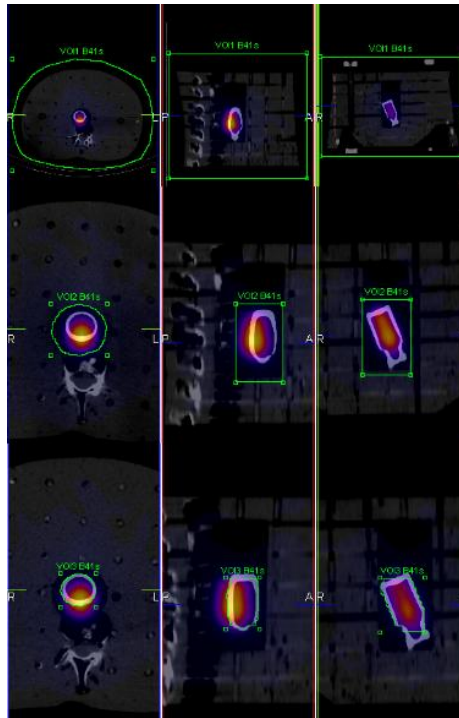
TT-kuvauksissa käytetty kuvausjännite oli 130 kV ja efektiivinen putkivirta 120 mAs. Leikepaksuus oli 5 mm ja pitch 0,85. Molempien testikappaleiden kuvauksissa käytettiin vatsan alueen protokollaa, koska maksa sijaitsee ihmisen keskivartalossa. Kuvauksista saadut kuvapakat on nimetty siten, että B08s-kuvapakkaa käytetään vaimennuskorjaukseen, B41s on niin sanottu katselukuvapakka ja FoV (Field of View) on suurella kuva-alalla (700 mm) rekonstruoitu kuvapakka. B08s:n ja B41s:n rekonstruoitu kuva-ala oli 500 mm.

#### 2.1.1 Alderson-testikappale

Ensimmäiseksi kuvaukset tehtiin Alderson-testikappaleelle (kuva 4), joka oli jäljitelmä osasta ihmisen keskivartaloa, noin keuhkojen alareunasta suoliluuun asti. Testikappaleen keskellä oli



Kuva 4. Alderson-testikappale

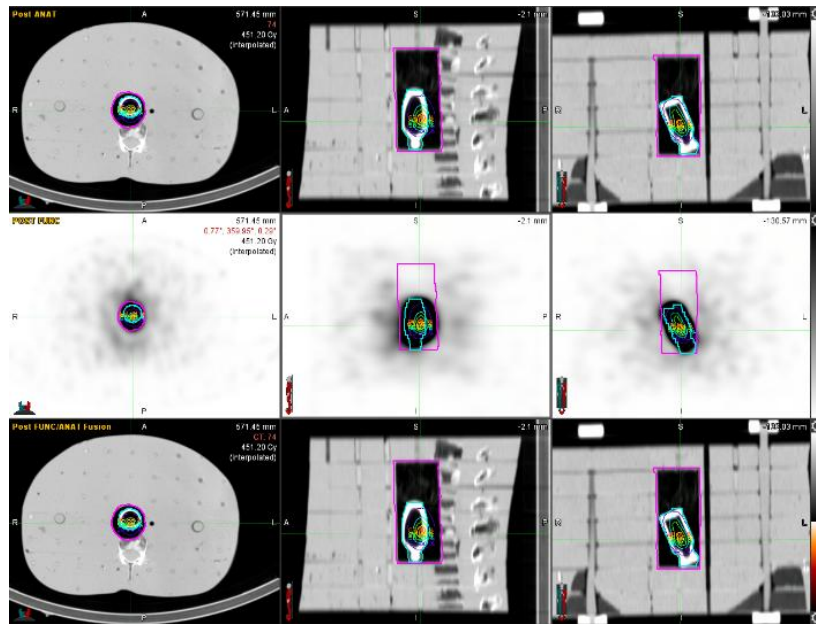


**Kuva 5.** Alderson-testikappaleen ROI-alueet Siemensin ohjelmassa

onkalo, johon mikrorakeita sisältämä SIRT-pullo sijoitettiin. Aktiivisuus pullossa oli aktiivisuusmittarilla mitattuna 2,30 GBq, joten kuvaushetkellä 10 d ja 6,25 h myöhemmin se oli 134 MBq. Alderson-testikappale kuvattiin Bremsstrahlung-SPECT-TT:llä.

Ensimmäiseksi kuvat käsiteltiin Siemensin ohjelmistolla. Kuvista määritettiin kolme ROI-alueita; koko testikappale, onkalo ja pelkkä pullo. Kuvassa 5 on esitetty esimerkki jokaisen ROI-alueen rajauksesta. Alderson-testikappaleen tapauksessa käytettiin kaikkia kolmea kuvapakkaa. FoV-kuvapakan käytöllä haluttiin demonstroida ja todeta jo hoitoyksikössä havaittu Siemensin analyysiohjelman virhe, jossa rekonstruoidun kuva-alan koolla on huomattu olevan vaikutus counts-määrään. Joissakin tapauksissa B08s-kuvapakkaa on jouduttu käyttämään katselukuvapakkana, joten haluttiin selvittää, onko tällä merkitystä lopputuloksen suhteen. B41s on standardi katselukuvapakka, johon muita tuloksia verrattiin.

MIM:n ohjelmistolla käsiteltiin vain kahta ROI-alueita eli rakennetta, onkalo ja pullo. (kuva 6) Koska ohjelma on tehty analysointityökaluksi hoitotilanteeseen, jouduttiin onkalo nimeämään maksaksi pullon toimiessa tuumorina. MIM:n analysointiohjelma ei anna tulokseksi aktiivisuutta eikä counts-määrää toisin kuin Siemensin ohjelma, vaan sen sijaan määritettyjen rakenteiden annokset. Siemensin antamien counts-määrien avulla voidaan määrittää aktiivisuutta vastaavat keskimääräiset annokset, jolloin ohjelmien tulokset ovat vertailtavissa.



**Kuva 6.** Alderson-testikappaleen ROI-alueet ja annosjakauma MIM:n ohjelmassa

### 2.1.2 Elastinen testikappale

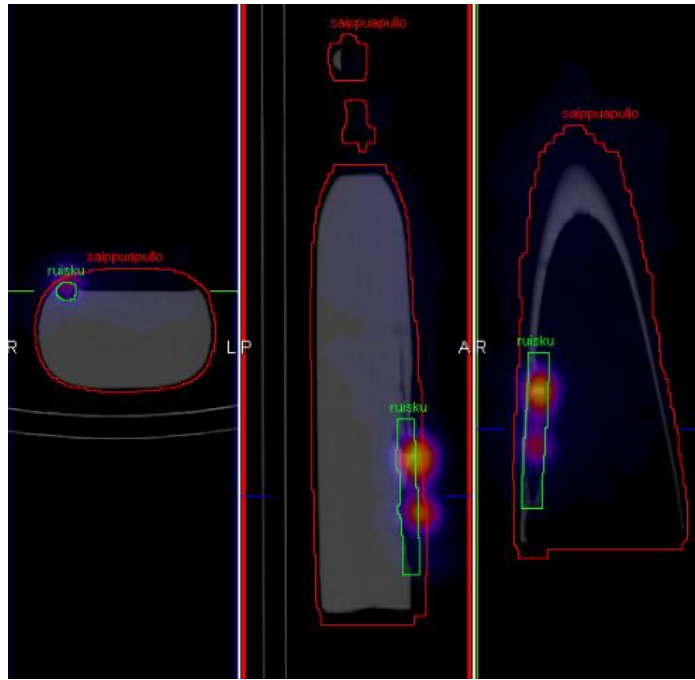
Toinen testikappale koostui saippualla täytetystä muovipullosta ja ruiskusta. (kuva 7) Tällä elastisella testikappaleella kuvattiin tilannetta, jossa SIRT-mikrorakeet jakautuvat koko maksaan. Pulloon sijoitettiin pieni ruisku, joka kuvasti maksassa olevaa tuumoria.

Saippuanesteeseen sekoitettiin pieni määrä mikrorakeita (ruisku 2) mahdollisimman tasaisesti. Suurempi aktiivisuus vedettiin pieneen ruiskuun (ruisku 1), joka sijoitettiin pulloon. Molemmat olivat Terumo LuerLock 2,5 ml -ruiskuja. Ruiskuun 1 vedetty aktiivisuus oli vetohetkellä 27,37 MBq, joten 20,56 h myöhemmin Bremsstrahlung-SPECT-kuvauksen alussa aktiivisuus oli 22 MBq ja vedosta 20,98 h myöhemmin kokokehokuvauksen alussa 21 MBq. Ruiskuun 1 vedetty nestetilavuus oli 1 ml. Toista vetoa varten SIRT-pulloon oli lisättävä 5 ml vettä. Pullossa



**Kuva 7.** Muovipullosta tehty elastinen testikappale



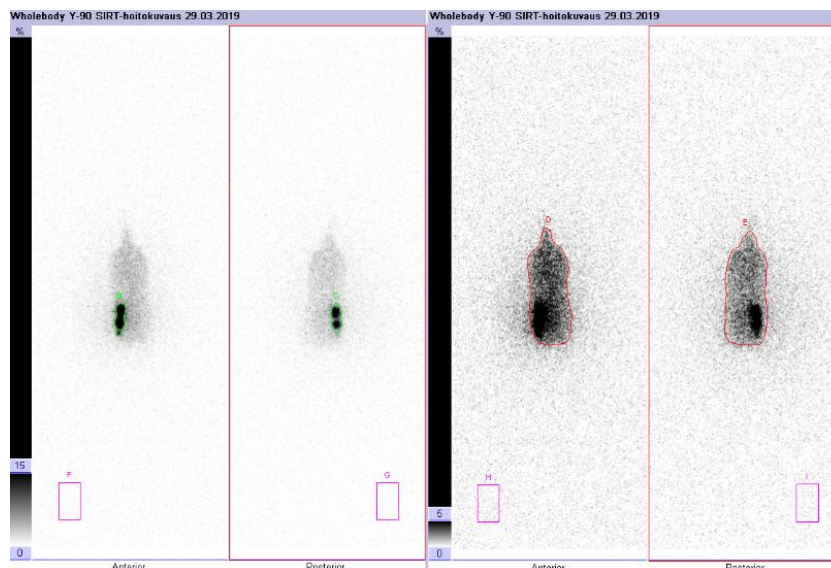


**Kuva 8.** Elastisen testikappaleen ROI-alueet Siemensin ohjelmassa (Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuva)

oleva nestetilavuus vaikuttaa voimakkaasti aktiivisuusmittarilla mitattuun aktiivisuuteen, joten se tuo epävarmuutta mittauksiin. Ruiskuun 2 vedetty aktiivisuus oli vetohetkellä 39,55 MBq sekä 20,42 h ja 20,83 h myöhemmin Bremsstrahlung-SPECT-TT- ja kokokehokuvauksen aikana 31 MBq. Ruiskuun 2 vedetty nestetilavuus oli 2,5 ml ja se sekoitettiin saippuanesteeseen. Tämän jälkeen ruiskussa 2 ei mitattu taustasta poikkeavaa jäännösaktiivisuutta. Voidaan olettaa, että ruiskun 2 aktiivisuus meni kokonaisuudessaan muovipulloon. Bremsstrahlung-SPECT-TT- ja kokokehokuvauksen aikana koko testikappaleen kokonaisaktiivisuus oli 53 MBq.

Otetut Bremsstrahlung-SPECT-TT- ja kokokehokuvat käsiteltiin ensin Siemensin analyysiohjelmalla. Kuviin määritettiin kaksi ROI-aluetta; koko testikappale ja upotettu ruisku. Testikappale sekä ruisku pyrittiin rajaamaan tarkasti TT-kuvan ääri viivoja myöten, jotta saatiin käytettyä aktiivisuutta vastaava counts-määrä mahdollisimman tarkasti määritettyä. Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvien käsittelyssä käytettiin vain B41s-kuvapakkaa. Kokokehokuvauksessa ei ole TT-kuvien tuomaa anatomiaa, joten rajausta tehtiin kertymän mukaisesti. Kuvassa 8 on nähtävissä Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvauksen ROI-rajaukset ja kuvassa 9 kokokehokuvauksen rajaukset.

Elastisen testikappaleen kuvien käsittelyssä mielenkiintona oli aktiivisuuden A suhde ilmaisimen laskemien havaintojen määrään eli counts-määrään. Kuvataan tätä suhdetta kertoimella  $w$ .

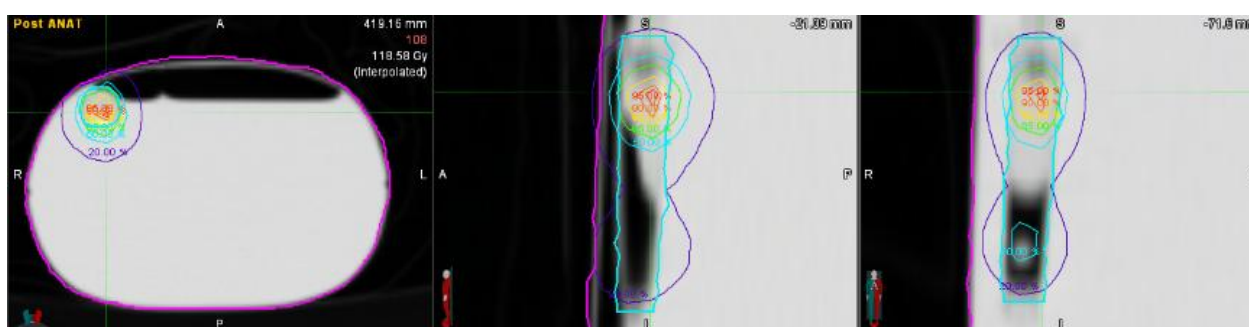


**Kuva 9.** Elastisen testikappaleen ROI-alueet Siemensin ohjelmassa (kokokehokuva)

Ilmaisimen laskemien havaintojen määrä laskettiin testikappaleen Bremsstrahlung-SPECT-TT- ja kokokehokuvista. Kerroin  $w$  määritetään jakamalla aktiivisuus mitatulla counts-määrällä. Saaduista tuloksista tehtiin (aktiivisuus, counts)-kuvaaja. Kuvaajaan otettiin mukaan myös Alderson-testikappaleen koko pullon B41s-kuvapakan tulos.

Kokokehokuvauksesta saaduista anterior- ja posterior-kuvista mitattiin koko pullon, pullossa olevan ruiskun ja taustan counts-määrät. Koko pullon ja ruiskun counts-määristä vähennettiin ensin tausta ja tämän jälkeen otettiin geometrinen keskiarvo. Näin saatiin kaksi mittauspistettä (testikappale ja ruisku), jotka sijoitettiin omaan (aktiivisuus, counts)-kuvaajaan.

MIM:n analysointiohjelmalla käsiteltiin vain Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvia. Analysointia tehdessä koko testikappale asetettiin kuvaamaan maksaa ja pieni ruisku tuumoria. Kuvassa 10 on nähtävissä käytetyt rakenteet sekä ohjelmasta annoksien lisäksi saatu annosjakauma. MIM:n tuloksia verrattiin Siemensin saatujen arvojen avulla laskettuihin annoksiin.



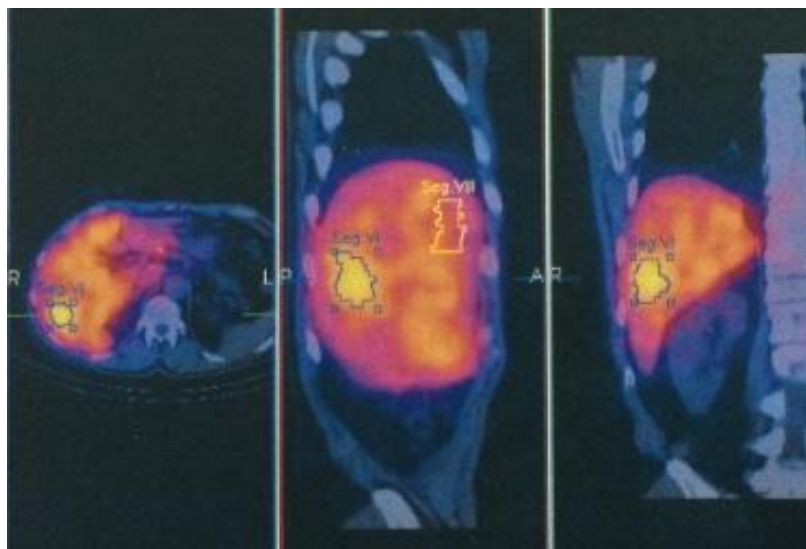
**Kuva 10.** Elastisen testikappaleen annosjakauma MIM:n ohjelmassa

## 2.2 Esimerkkipotilas

Esimerkkipotilaan kuvadata käsiteltiin anonyymisti. Potilaalla oli maksaan metastasoitunut neuroendokriininen kasvain (NET, gradus II). Esitutkimuksessa määritetty keuhkoshuntti oli 5,4 %, ja tuumorin osuus maksasta noin 1,5 %. Potilaalle määriteltiin annettavaksi kokonaisaktiivisuudeksi BSA-metodin avulla 1,72 GBq. Aktiivisuutta päätettiin kuitenkin nostaa, joten lopulta hoitoaktiivisuus oli 2,05 GBq. Hoito jaettiin kahteen osaan, joista ensimmäinen koostui maksan segmenteistä 1 ja 5 – 8, ja toinen segmenteistä 2 – 4. Ensimmäinen osa sai aktiivisuuden 1,46 GBq ja toinen osa 0,59 GBq.

Esimerkkipotilas oli ihanteellinen tapaus SIRT-hoitoon, koska hänellä oli maksassa kolme erillistä ja selkeärajaista tuumoria, jotka näkyivät selvästi TT-kuvissa. Niin esitutkimuksen kuin hoidonkin jälkeen otetuissa kuvissa aktiivisuus oli keskittynyt näihin kolmeen kohtaan. Kuvauksissa käytettiin samoja arvoja (kuvausjännite, putkivirta jne.) kuin testikappaleiden kuvauksissa. Hoitoa ennen otetuissa kokokeho- ja SPECT-TT-kuvauksessa energiaikkunaksi valittiin  $140 \text{ keV} \pm 20 \%$  (Tc-99m) ja hoidon jälkeen Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvauksessa  $120 \text{ keV} \pm 20 \%$  (Y-90).

Potilaan hoidon jälkeiset Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvat käsiteltiin ensin Siemensin ohjelmalla. Kuviin määritettiin ROI-alueet koko maksalle, osille 1 ja 2, jokaiselle kolmelle tuumorille sekä mahdollisimman vähän aktiivisuutta keränneelle alueelle (normaalikudoksen min annos). Kuvassa 11 on esitetty esimerkki, miten ROI-alueet näkyvät Siemensin



**Kuva 11.** Esimerkki ROI-alueiden valitsemisesta Siemensin ohjelmalla (Anonymisoitu potilasdata)

analysointiohjelmassa. ROI-alueiden avulla saatiin määritettyä counts-määrät sekä tilavuudet, jotka muutettiin massoiksi. Koko maksalle ja hoidon ensimmäiselle ja toiselle osalle laskettiin kerroin  $w$  jakamalla teoriassa tiedetty aktiivisuus mitatulla counts-määrällä. Näistä kertoimista laskettiin keskiarvo, joka kerrottiin counts-määrällä, jotta saatiin arvioitua tuumoreiden ja normaalikudosten aktiivisuusjakauma. Samalla tavalla määritettiin laskettu aktiivisuus  $A$  koko maksalle ja molemmille osille vertailun vuoksi. Teoreettisen sekä lasketun annoksen  $D$  laskemiseen käytettiin kaavaa 11.

Teoreettiset arvot aktiivisuuksille ja säteilyannoksille pystyttiin laskemaan vain koko maksalle ja maksan osille 1 ja 2. Teoreettiset tilavuudet oli määritetty näille, muttei yksittäisille tuumoreille. Tämän takia tuumoreiden ja normaalikudoksen kohdalla käytettiin hoidon jälkeisestä Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvauksesta mitattuja arvoja, joita verrattiin tavoiteannoksiin. Tuumoreiden saama säteilyannos pyritään samaan SIRT-hoidossa yli 70 Gy:tä, mutta optimaalinen annos olisi yli 120 Gy:tä.

MIM:n analysointiohjelmalla tehtiin koko dosimetria-ketju. Kuvassa 12 on esitetty, miltä rakenteiden määrittäminen näyttää MIM:n ohjelmalla. Potilaalle laskettiin keuhkoshuntti, analysoitiin esitutkimuksen jälkeiset kuvat ja laskettiin, millaiset annokset ohjelma antaa terveelle kudokselle ja tuumoreille käyttäen lääkärin määräämää aktiivisuutta. Lopuksi määritettiin hoidon jälkeisistä kuvista samat arvot kuin ennen hoitoa sekä annosjakauma.



**Kuva 12.** Esimerkki rakenteiden määrittämisestä MIM:n ohjelmalla (Anonymisoitu potilasdata)

### 3. Tulokset ja analysointi

#### 3.1 Testikappaleet

##### 3.1.1 Alderson-testikappale

Siemensin analysointiohjelmalla rajattiin kolme eri ROI-aluetta: koko testikappale, onkalo ja pullo. Ohjelma antoi taulukossa 2 nähtävät tilavuudet ja counts-määrät. Aktiivisuus  $A$  on kuvauksen alkuun määritetty aktiivisuus. Suhdeluku  $w$  on aktiivisuuden ja counts-määrän suhde tai toisin sanoen kulmakerroin ( $A, \text{counts}$ )-kuvaajissa. Annos  $D$  on laskettu kaavalla 11 käyttäen mitattuja tilavuuksia ja counts-määriä sekä hyödyntäen Partitiomallin oletusta, että kaikki tiheydet ovat  $1 \text{ g/cm}^3$ .

MIM:n analysointiohjelmassa käytettiin polkua 'Y90 LDM Dose with Known Activity Restricted to Liver'. Kyseistä polkua käytetään potilaan hoidon jälkeisten Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvien analysoimiseen. Ensimmäiseksi polussa määritetään rakenteet maksalle ja tuumorille. Tämän jälkeen ohjelma luo itsestään rakenteet kokokeholle ja terveelle maksakudokselle eli kokokehosta vähennetään tuumori(t). Alderson-testikappaleessa ei ole sisäelimiä, joten maksaksi rajattiin onkalo, johon SIRT-pullo oli sijoitettuna. Pullo rajattiin tarkasti tuumoriksi. Tällöin koko testikappale vastasi kokokehhoa, jonka ohjelma määrittä itse. Ohjelma kysyy hoidon

**Taulukko 2.** Siemensin ohjelmalla mitatut ja lasketut arvot Alderson-testikappaleelle

ROI	Kuvapakka	Tilavuus [ $\text{cm}^3$ ]	counts	A [MBq]	w [Bq/counts]	D [Gy]
Testikappale	B08s	14 708,16	1 781 748	134,4	75,42	0,454
	B41s	14 983,03	1 785 727	134,4	75,25	0,445
	FoV	14 134,53	903 858	134,4	148,66	0,472
Onkalo	B08s	161,21	639 899	134,4	209,99	41,40
	B41s	126,6	610 923	134,4	219,95	52,72
	FoV	131,36	314 364	134,4	427,44	50,81
Pullo	B08s	23,3	319 008	134,4	421,22	286,45
	B41s	23,99	324 944	134,4	413,52	278,21
	FoV	25,71	176 846	134,4	759,82	259,60

**Taulukko 3.** MIM:n ohjelmalla määritetyt arvot Alderson-testikappaleelle

ROI	Restricted to <u>Liver</u> :	Restricted to <u>Whole Body</u> :
	D [Gy]	D [Gy]
Testikappale (Kokokeho)	0,60	0,21
Onkalo (Maksa)	36,41	12,62
Pullo (Tuumori)	130,67	45,29

kohdetta (engl. target), johon valittiin onkalo eli maksa, ja toistettaessa mittaus koko testikappale eli kokokeho. Seuraavaksi ohjelmassa voi halutessaan vaihtaa käytettävää algoritmia ja sitten syöttää kuvauksen alkuun määritetty aktiivisuus eli tässä 0,1344 GBq. Tämän jälkeen ohjelma laskee annosjakauman testikappaleessa ja antaa taulukoituna maksimi, minimi ja keskimääräiset annokset määritetyille rakenteille. Taulukossa 3 on esitetty ohjelman antamat keskimääräiset annokset. Taulukon 3 sarakkeet 'Restricted to Liver/Whole Body' tarkoittavat aluetta, johon syötetty aktiivisuus rajataan.

Tarkasteltaessa Siemensin analysointiohjelmalla saatuja tuloksia on selvää, että käytettäessä isompaa kuva-alaa counts-määrät vääristyvät. FoV-kuvapakan counts-määrät ovat noin puolet muiden kuvapakkojen lukemista. Kun tarkasteltavaa aluetta pienentää suhteellinen ero counts-määrissä on pienempi, mutta ei kuitenkaan merkittävästi. Myös B41s- ja B08s-kuvapakkojen counts-määrissä on eroja. Selitys löytyy tilavuuseroista ja piirtotarkkuudesta. Siemensin ohjelmalla täytyi määrittää uudet ROI-alueet uuteen kuvapakkaan, joten alueista ei tullut täysin identtisiä. Piirtotarkkuudella ei voi selittää FoV-kuvapakan eroavia arvoja. Huomattu suhteellinen ero voi kuitenkin johtua piirtotarkkuudesta.

Siemensin analysointiohjelmalla saaduista arvoista huomataan hyvin myös osittaistilavuusefekti, joka on yksi Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvauksen ongelma. Alderson-testikappaleessa koko aktiivisuus sijaitsee testikappaleen onkaloon sijoitetussa pullossa, joten counts-määrän pitäisi vastata tätä aktiivisuutta. Sen arvo kuitenkin kasvaa, kun ROI-alue kasvaa, joten kuvauslaite on havaitsevinaan aktiivisuutta koko testikappaleessa. Tämä on yksi syy, miksi ROI-alue tulee rajata tarkasti. Tällöin kuitenkin oletetaan, että SPECT- ja TT-kuvan fuusioiminen on onnistunut. Potilaskuvauksissa osittaistilavuusefektin vaikutusta pienennetään osittaistilavuusefektin korjauksella. Korjaus huomioi TT-kuvauksesta saadun anatomian, mutta se ei kuitenkaan poista täydellisesti osittaistilavuusefektin vaikutusta.

**Taulukko 4.** Siemensin ohjelmalla mitatut ja lasketut arvot elastiselle testikappaleelle SPECT-kuvista

ROI	Tilavuus [cm <sup>3</sup> ]	counts	A [MBq]	w [Bq/counts]	D [Gy]
Testikappale	1 266,97	118 795	52,85	444,9	2,07
Ruisku	8,8	17 159	21,59	1258,2	121,87

Oletus kuvien fuusion onnistumisesta tehdään myös MIM:n analysointiohjelmassa käyttäessä ohjelmapolkua, jossa algoritmi olettaa kaiken aktiivisuuden olevan valitussa kohteessa. Potilaalla kohteeksi valitaan maksa. Alderson-testikappaleessa vertailun vuoksi mitattiin arvot myös rajattaessa aktiivisuus kokokehoon eli koko testikappaleeseen. Tällöin algoritmi määrittää arvot, jotka eroavat Siemensin arvoista hyvin paljon. Rajoittaessa aktiivisuus maksaan eli onkaloon, arvot ovat paljon lähempänä Siemensin arvoja. Voisiko arvot muuttua lähemmäksi toisiaan, jos MIM:n ohjelmassa olisi valittu pullo rajattavaksi alueeksi? Tähän löytyy vastaus tarkasteltaessa elastisen testikappaleen tuloksia.

### 3.1.2 Elastinen testikappale

Elastisella testikappaleella käytettiin vain yhtä kuvapakkaa eli niin sanottua katselukuvapakkaa B41s. Valittiin kaksi rakennetta, jotka olivat koko testikappale ja testikappaleessa oleva ruisku. Siemensin ohjelma antoi taulukossa 4 nähtävät arvot tilavuudelle ja counts-määrälle. Muut arvot määritettiin samalla tavalla kuin Alderson-testikappaleelle. Elastisen testikappaleen kuvauksessa mielenkiintona oli kerroin w, joten saadut tulokset sijoitettiin (aktiivisuus, counts)-kuvaajaan. Mittauspisteisiin otettiin mukaan myös Alderson-testikappaleen koko pullon B41s-kuvapakan tulos taulukosta 2.

Elastisen testikappaleen kohdalla käytettiin samaa MIM:n analyysipolkua kuin Alderson-testikappaleella. Mittauksen tulokset on esitetty taulukossa 5. Erona Alderson-

**Taulukko 5.** MIM:n ohjelmalla määritetyt arvot elastiselle testikappaleelle

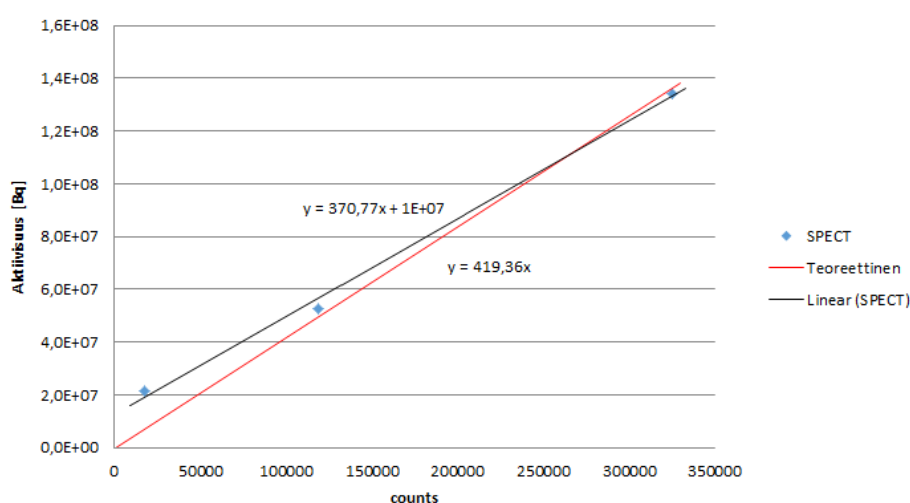
ROI	Restricted to <u>Liver</u> : D [Gy]	Restricted to <u>Whole Body</u> : D [Gy]
Testikappale (Maksa)	2,133	2,33
Ruisku (Tuumori)	53,63	58,67
(Automaattinen Kokokeho)	(1,96)	(2,14)

testikappaleeseen oli, että koko testikappale vastasi maksaa ja muovipullon sisällä oleva ruisku tuumoria. Koko elastisen testikappaleen rajat määritettiin käsin ohjelmiston luodessa automaattisen kokokeho-rakenteen testikappaleelle, joten näiden rakenteiden pitäisi vastata toisiaan suhteellisen hyvin piirtotarkkuus huomioon ottaen.

Kuten Alderson-testikappaleen kohdalla, myös elastisella testikappaleella haluttiin kokeilla, mitä tuloksille tapahtuu, kun aktiivisuus rajataan ensin testikappaleeseen (eli maksaan) ja toisaalta kokokehoon, joka tässä oli automaattisesti luotu koko testikappaleen rajaus. Koska rakenteet vastaavat hyvin toisiaan, samanlaista eroa ei nähdä tulosten välillä kuin Alderson-testikappaleella, jossa kokokehon ja maksaa vastaavan onkalon väliin jäi tilaa.

Elastisella testikappaleella ohjelmien välillä nähdään samankaltainen annosten välinen ero kuin Alderson-testikappaleella. Mittauksissa on kuitenkin selvä eroavaisuus. Alderson-testikappaleessa aktiivisuus rajattiin onkaloon, vaikka sen ja pullon välissä oli tilaa, jossa aktiivisuutta ei ollut. Elastisessa testikappaleessa aktiivisuus rajattiin koko testikappaleeseen, jossa oli myös aktiivisuutta. Tulos on kuitenkin kahden analysointiohjelman välillä sama eli arvot eroavat toisistaan.

Kuvaajassa 1 on esitetty elastisen testikappaleen kaksi Siemensin analysointiohjelmalla saatua mittauspistettä taulukosta 4 sekä Alderson-testikappaleen pullon B41s-kuvapakan tulos taulukosta 2. Pisteiden välille on tehty kaksi lineaarista sovitusta. Sovitus nimeltään *Linear(SPECT)* (musta viiva) on tehty pelkästään pisteet huomioon ottaen ja toinen *Teoreettinen* (punainen viiva) on niin sanottu teoreettinen sovitus, joka on pakotettu



**Kuvaaja 1.** Elastisen testikappaleen Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvauksen lineaariset sovitukset



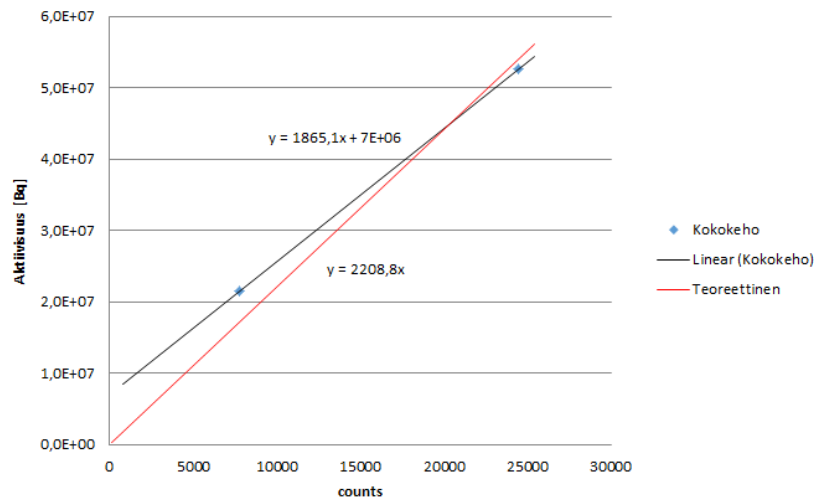
kulkemaan origon kautta. Teoreettisesti ajateltuna aktiivisuuden puuttuessa kuvauslaitteen ei pitäisi havaita aktiivisuutta. Mittauspisteet edustavat ROI-alueita, joissa raja-alue on tehty tarkasti, ja näin voidaan olettaa niiden vastaavan mitattua aktiivisuutta.

Kuvaajan 1 mittauspisteistä kaksi suurempaa aktiivisuutta kuvaavaa mittauspistettä voi sijoittaa myös teoreettiselle käyrälle. Pienimmän aktiivisuuden mittauspiste edustaa elastisen testikappaleen pientä ruiskua, joka oli sijoitettuna muovipullon sisälle. Ruiskussa vedetyn aktiivisuuden tilavuus oli 1 ml, mutta mitattu tilavuus oli kuitenkin 8,8 ml. Ruiskun rajat näkyivät selvästi TT-kuvissa, mutta on mahdotonta sanoa, missä mikrorakeet tarkalleen sijaitsevat. Siitä johtuen ROI-alue määritettiin ruiskun rajojen mukaisesti, eivätkä tilavuudet tällöin aivan vastaa toisiaan. Isomman aktiivisuuden ROI-alueet olivat suurempia ja helpommin rajattavissa. Näissäkin on kuitenkin eroja, kuten voidaan huomata MIM:n ohjelmalla saaduista annoksista. Annokset vastaisivat täydellisesti toisiaan, jos rakenteet vastaisivat toisiaan.

Kokokehokuvauksen anterior- (AP) ja posterior-kuvat (PA) käsiteltiin vain Siemensin ohjelmalla, vaikka kuviin tehtiin samanlaiset rajaukset kuin MIM:n ohjelmassa. Taulukossa 6 on esitetty mittauksen ja laskennan tulokset. Ensimmäisessä sarakkeessa on mitattu counts-määrä, jonka jälkeen on counts-määrästä vähennetty tausta. Lopuksi näistä arvoista on otettu AP- ja PA-kuvien geometrinen keskiarvo. Geometrisen keskiarvon ja kuvaukseen alkuun määritetyn aktiivisuuden avulla on määritetty kerroin  $w$ . Saadut kaksi mittauspistettä (testikappale ja ruisku) sijoitettiin omaan (aktiivisuus, counts)-kuvaajaan. (kuvaaja 2)

**Taulukko 6.** Siemensin ohjelmalla mitatut ja lasketut arvot elastiselle testikappaleelle kokokehokuvista

ROI	counts	counts - tausta	A [MBq]	w [Bq/counts]
AP testikappale	31 240	30 934		
PA testikappale	19 564	19 301		
geom.keskiarvo		24 434,75	52,59	2152,3
AP ruisku	11 871	11 565		
PA ruisku	5 470	5 207		
geom.keskiarvo		7 760,09	21,49	2769,3



**Kuvaaja 2.** Elastisen testikappaleen kokokehokuvauksen lineaariset sovitukset

Kokokehokuvauksen heikkoutena on, ettei ROI-alueita saada rajattua tarkasti anatomian mukaan. Kokokehokuvauksen taustalla ei ole TT-kuvaa, josta anatomia voidaan nähdä. ROI-alueen määrittäminen täytyy tehdä kertyneen aktiivisuuden avulla. Tämä selittää osaltaan sen, miksi kuvaajan 2 pisteiden välille tehty lineaarinen ja teoreettinen sovitukset vastaavat toisiaan huonommin kuin kuvaajassa 1. Sovitukset tehtiin samalla periaatteella kuin kuvaajassa 1.

Elastisen testikappaleen kuvaamisessa mielenkiintona oli aktiivisuuden ja ilmaisimen laskemien havaintojen eli counts-määrän suhde, jota kuvattiin kertoimella  $w$ . Bremsstrahlung-SPECT-TT:n kuvaajassa (kuvaaja 1)  $w \approx 370$  ja kokokehon kuvaajassa (kuvaaja 2)  $w \approx 1865$ . Molemmissa sekä teoreettinen eli origon kautta kulkeva sovitukset että mittauspisteiden välinen sovitukset antoivat samaa kertaluokkaa olevan kertoimen  $w$ .

### 3.2 Esimerkkipotilas

Esimerkkipotilaan kuvat käsiteltiin sekä Siemensin että MIM:n analysointiohjelmalla. Siemensin ohjelmalla hoidon jälkeen otetuista Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvista rajattiin seuraavat ROI-alueet: koko maksa, maksan osat 1 ja 2, vähän annosta saanut alue (min annos) sekä tuumorit 1, 2 ja 3. Näistä rajatuista ROI-alueiden mittauksista saatiin counts-määrät sekä tilavuudet, jotka on esitetty taulukossa 7. Lääkäri määrittänyt koko maksan ja maksan osien 1 ja 2 teoreettiset arvot tilavuudelle ja aktiivisuudelle. Näille kolmelle laskettiin kertoimet  $w$  ja otettiin keskiarvo. Koko laskutoimitus on kaavassa 12

**Taulukko 7.** Siemensin ohjelmalla mitatut ja lasketut arvot esimerkkipotilaalle

ROI	counts	mitattu vol [cm <sup>3</sup> ]	teor. vol [cm <sup>3</sup> ]	teor. A [GBq]	w [Bq/counts]	lask. A [GBq]	teor. D [Gy]	lask. D [Gy]
Koko maksa	22042656	1744,08	1508	2,05	93,00	2,135	67,52	60,81
1. osa	15009865	1136,81	1129	1,46	97,27	1,454	64,23	63,52
2.osa	5881395	471,31	379	0,59	100,3	0,570	77,32	60,04
Tuumori 1	636354	18,63				0,062		164,34
Tuumori 2	653934	24,73			keskiarvo:	0,063		127,22
Tuumori 3	476685	17,63			96,86	0,046		130,09
Min annos	47704	14,07				0,005		16,312

$$\begin{aligned}
 w_{keskiarvo} &= \left[ \left( \frac{A_{teor}}{counts} \right)_{maks} + \left( \frac{A_{teor}}{counts} \right)_{1.osa} + \left( \frac{A_{teor}}{counts} \right)_{2.osa} \right] / 3 \\
 &= \left[ \left( \frac{2,05}{22042656} + \frac{1,46}{15009865} + \frac{0,59}{5881395} \right) GBq/counts \right] / 3 \\
 &\approx 9,686 \cdot 10^{-18} GBq/count
 \end{aligned} \tag{12}$$

Laskettu aktiivisuus saatiin seuraavasti esimerkiksi koko maksalle

$$\begin{aligned}
 A_{lask} &= counts_{maks} \cdot w_{keskiarvo} \\
 &= 22042656 counts \cdot 9,686 \cdot 10^{-18} GBq/counts \approx 2,135 GBq
 \end{aligned} \tag{13}$$

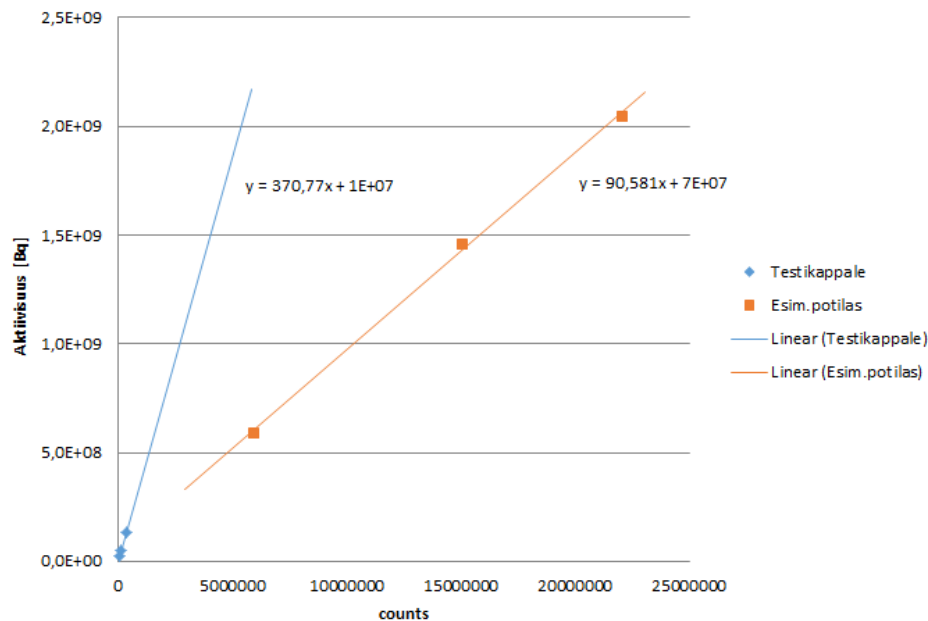
Teoreettinen ja laskennallinen annos on määritetty kaavalla 11. Teoreettisen annoksen pystyi määrittämään vain koko maksalle ja maksan osille 1 ja 2. Alla on esimerkkinä teoreettinen ja laskennallinen annos koko maksalle. Kaavoissa 14 ja 15,  $m$  tarkoittaa massaa ja  $V$  tilavuutta.

$$\begin{aligned}
 D_{teor} &= (49670 \cdot A_{teor_{maks}}) / m_{teor_{maks}} = (49670 \cdot A_{teor_{maks}}) / (1g/cm^3 \cdot V_{teor_{maks}}) \\
 &= (49670 \cdot 2,05 GBq) / (1 g/cm^3 \cdot 1508 cm^3) \approx 67,522 Gy
 \end{aligned} \tag{14}$$

$$\begin{aligned}
 D_{lask} &= (49670 \cdot A_{lask_{maks}}) / m_{määr_{maks}} = (49670 \cdot A_{teor_{maks}}) / (1g/cm^3 \cdot V_{määr_{maks}}) \\
 &= (49670 \cdot 2,135 GBq) / (1 g/cm^3 \cdot 1744,08 cm^3) \approx 60,806 Gy
 \end{aligned} \tag{15}$$

Lääkärin määrittämät teoreettiset aktiivisuudet ja niitä vastaavat counts-määrät sijoitettiin samaan kuvaajaan (kuvaaja 3) testikappaleiden mittauspisteiden kanssa (kuvaajasta 1).

Esimerkkipotilaan mittauspisteiden välille tehtiin lineaarinen sovitus. Testikappaleiden



mittauspisteiden lineaarista sovitusta ekstrapoloitiin, koska käytetyt aktiivisuudet olivat niin paljon pienempiä potilaan aktiivisuuksiin verrattuna.

Kuvaajasta 3 huomataan, että lineaariset sovituksot eivät vastaa toisiaan. Vaikka testikappaleiden mittauspisteiden avulla tehtäisiin uusi lineaarinen sovitus siten, ettei mittauspisteitä jää liian kauas sovitukselta, se ei kuitenkaan menisi esimerkkipotilaan mittauspisteiden kautta. Testikappaleissa käytetyt aktiivisuudet olivat pienempiä kuin potilaan hoidossa käytetyt aktiivisuudet, ja vaikka testikappaleiden geometrialla pyrittiin simuloimaan SIRT-hoitopotilasta, jäi ero todellisuuteen varsin suureksi. Yttrium-90:llä mittausteometriat kvantitatiivinen huomioiminen on erittäin haastavaa. Syitä kuvaajan 3 sovituksien eroavaisuudelle voi löytyä myös muista tekijöistä: kuvausparametreissa on voinut olla eroja, esimerkiksi jos HE-kollimaattoreita ei ole epähuomiossa käytetty. LEHR- eli Low Energy High Resolution tai MELP- eli Medium Energy Low Penetration -kollimaattoreiden käyttö voisi aiheuttaa kuvissa havaittavan odottamattoman suuren counts-määrän.

MIM:n analysointiohjelmalla tehtiin mittaukset käyttäen samaa ohjelmapolkua kuin testikappaleiden kuvia käsiteltäessä rajaten aktiivisuus maksaan. Ohjelmassa ei pystytty jakamaan maksaa kahteen osaan, mutta sen sijaan saatiin arvo terveelle maksakudokselle.

Ensimmäiseksi MIM:llä tehtiin keuhkoshuntti-laskelma käyttäen 'Y90 – Lung Shunt SPECT' -ohjelmapolkua. Polussa käytettiin esitutkimuksessa otettua SPECT/CT MAA -kuvapakkaa, joka

sisältää TT-kuvan anatomian kartoittamiseksi sekä kertoo Tc-99m-MAA-radiolääkeen annosjakauman maksassa. Kuvapakkaan määritettiin keuhkot, maksa ja tuumorit rakenteiksi, joiden avulla ohjelma määrittäi terveen maksakudoksen. Ohjelmassa täytyy valita segmentointitapa maksalle. Tässä kohdassa voidaan valita maksa jaettavaksi kahteen osaan, joihin annetaan eri aktiivisuudet. Toistaiseksi pidemmälle dosimetria polkua mentäessä ohjelmassa ei pysty hyödyntämään maksan jaon ominaisuutta, joten mittauksissa oli valittava sama aktiivisuus koko maksalle. Seuraavaksi ohjelma laski keuhkoshuntin, joka esimerkkipotilaalle oli 6,6 %. Ennen potilaan hoitoa Siemensin analysointiohjelmalla määritetty keuhkoshuntti kokokehokuvien avulla oli 5,4 %.

Keuhkoshuntti-laskelman jälkeen ohjelmassa valittiin samat kuvapakat ja siirryttiin polkuun nimeltä 'MAA Research Simulation'. Tässä ohjelman vaiheessa voi käyttää edellä luotuja rakenteita. Polkua eteenpäin mentäessä valitaan aktiivisuuden rajauksen kohde eli maksa, syötetään potilaan pituus ja paino sekä määrätään terveen maksakudoksen keskimääräiseksi annokseksi 50 Gy:tä. Seuraavaksi ohjelma antaa tulokseksi esitutkimuksen perusteella tehdyn ennusteen annosjakaumasta, suosituksen injektoitavasta aktiivisuudesta ja kuvassa 13 nähtävän taulukon eri rakenteiden keskimääräisistä annosarvoista. Kun taulukossa vaihdetaan potilaalle injektoitava aktiivisuutta (Current Injected Activity), nähdään miten se vaikuttaa normaalikudoksen ja tuumoreiden saamaan annokseen. Kuvassa 13 on esitetty eri rakenteiden keskimääräiset annokset, kun injektoitava aktiivisuus on 2,05 GBq. Taulukossa ensimmäisellä rivillä on BSA-metodilla laskettu aktiivisuus (BSA Method Estimated Activity).

Editable Injected Activity		
BSA Method Estimated Activity	1.71	GBq
Current Injected Activity	2.05	GBq
Whole Liver	44.4	Gy
Normal Liver	41.94	Gy
Tumor 1	334.87	Gy
Tumor 2	247.18	Gy
Tumor 3	147.52	Gy
Lungs	6.75	Gy
Lung Absorbed Dose Equation	$49670 \cdot \frac{\text{LungActivity}}{\text{LungMass}}$	Gy
Lung Dose Calculation Assumption	Lung Mass = 1000	g

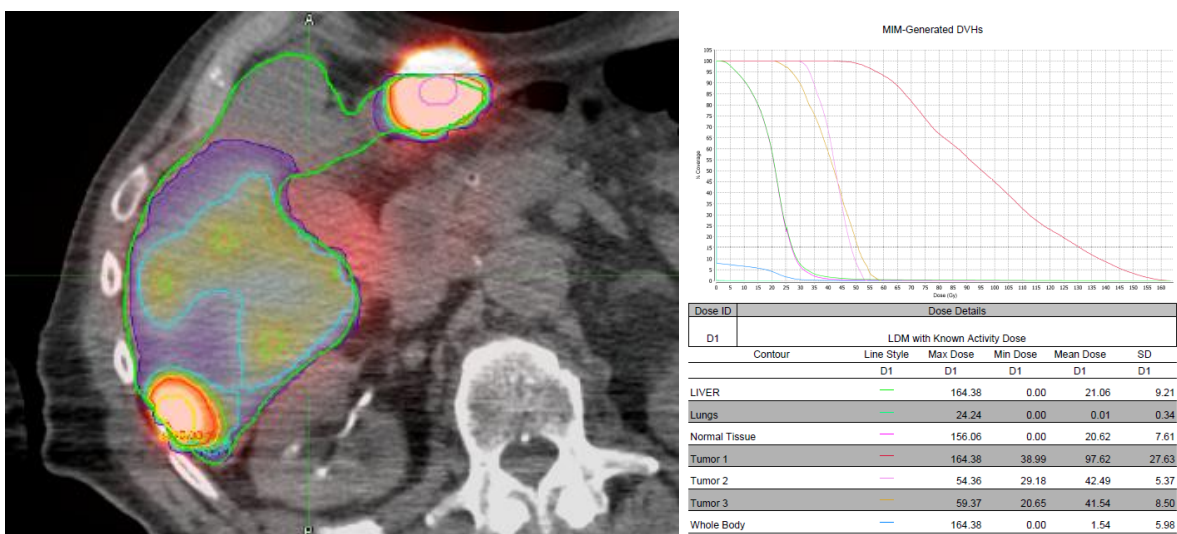
Kuva 13. MIM:n ohjelman 'MAA Research Simulation'-polun antama taulukko

Hoidon jälkeen otetuista Bremsstrahlung-SPECT-TT-kuvista lasketaan toteutunut annosjakauma. Tähän käytetään samaa ohjelmapolkua kuin testikappaleiden kuvia analysoitaessa eli polkua 'Y90 LDM Dose with Known Activity Restricted to Liver'. Kuviin voi määrittää uudet tai käyttää samoja rakenteita kuin edellä. Rakenteet tulee kuitenkin muokata uusiin TT-kuviin sopiviksi. Seuraavaksi ohjelmassa syötetään seuraavat tiedot, jotka on tässä täytetty tämän tutkimuksen esimerkkipotilaan tiedoilla:

- Kohdealue(et): Maksa
- Annos: 50 Gy
- Aktiivisuus: 2,05 GBq
- Kohdealueen ulkopuolinen prosentuaalinen aktiivisuus: 5,4 %
  - Tämä tarkoittaa esimerkiksi keuhkoshunttia
- Alue, johon annos skaalataan: Terve maksakudos
- Skaalattava annos: 50 Gy

Ohjelma laskee kuvassa 14 nähtävän mikrorakeiden aiheuttaman annosjakauman sekä nähtäväksi saatavan DVH:n (= Dose Volume Histogram). DVH-käyrän jälkeen on taulukko määritettyjen rakenteiden maksimi, minimi ja keskimääräisistä annoksista. Tulokset on mahdollista tallentaa esimerkiksi PDF-tiedostoksi.

Taulukossa 8 on esitetty lasketut keskimääräiset annokset ennen hoitoa (pre) eli ennuste ja hoidon jälkeen (post) eli toteutunut annos. Rakenteet vastaavat Siemensin ohjelmassa olevia ROI-alueita.



**Kuva 14.** Esimerkki MIM:n ohjelman potilaan annosjakaumasta (aksiaalikuva) ja DVH-käyrästä

**Taulukko 8.** MIM:n ohjelman keskimääräiset annokset hoitoa ennen (pre) ja hoidon jälkeen (post)

<b>Rakenne</b>	<b>Pre D [Gy]</b>	<b>Post D [Gy]</b>
Koko maksa	44,4	50,32
Terve maksakudos	41,94	49,27
Tuumori 1	334,87	233,29
Tuumori 2	247,18	101,54
Tuumori 3	147,52	99,27

Taulukossa 8 esitetyt tuumoreiden toteutuneet annokset eroavat ennustetuista annoksista huomattavasti enemmän kuin koko maksan tai terveen maksakudoksen annokset. MIM:ltä on todettu, että 'MAA Research Simulation' ennustaa aktiivisuuden jakautumisen oikein koko maksassa ja terveessä maksakudoksessa, mutta yliarvioi syntyvän annoksen tuumoreissa. Taulukosta 8 nähdään, että siinä missä tuumoreiden annokset yliarvioidaan, muiden rakenteiden annokset aliarvoistuvat. Tämän laskelman mukaan potilaalle injektoitu aktiivisuus on ollut sopiva, koska terveen maksakudoksen annos jää alle 50 Gy:n kuten tavoitteena on. Tuumoreiden annokset pyritään saamaan yli 120 Gy:n, mikä toteutui yhden tuumorin osalta. Kahden muun tuumorin annosarvot oli 100 Gy:n molemmiin puolin, mikä on kuitenkin suhteellisen hyvä tulos. Kuten aiemmin todettiin, kyseinen potilas oli niin sanotusti ihanteellinen SIRT-hoitoon, koska hänellä oli kolme erillistä ja selkeää tuumoria. Hänen kohdallaan hoito on onnistunut. Huomioitavaa kuitenkin on, että hoitoa simuloitaessa on otettava huomioon terveen maksakudoksen annoksen aliarvioiminen, jotta itse hoidossa annosrajoja ei ylitetä.

Vertailtaessa MIM:n ja Siemensin ohjelmien tuloksia huomataan selkeä ero annoksissa. Siemensin ohjelman avulla saaduista arvoista voidaan päätellä, että terve maksakudos on saanut näiden laskelmien mukaan lähemmäs 60 Gy:n annoksen, mikä ylittää nykyisen suosituksen (50 Gy). Potilaan hoidon aikaan käytettiin normaalille maksalle annosrajana 80 Gy:tä ja kirroottiselle 70 Gy:tä. Myöhemmin rajoja on laskettu normaalille maksalle 50 Gy:hin ja kirroottiselle 40 Gy:hin. Potilaan tuumoreiden osalta annokset ovat paremmat Siemensin kuin MIM:n ohjelmalla määritettäessä. MIM:n ohjelma antaa rajoissa olevan annoksen terveelle maksakudokselle, mutta ei aivan ihanteellisia arvoja tuumoreille.

### 3.3 Analysointiohjelmien vertailu

MIM:n analysointiohjelma on niin sanotusti valmis paketti, jossa hoituu niin hoitoa ennen tehtävät keuhkoshuntti ja hoitoaktiivisuuden laskeminen kuin myös hoidon jälkeinen annosjakauman määrittäminen ja yksittäisten tuumoreiden sekä terveeseen maksakudoksen saaman annoksen laskeminen. Siemensin analysointiohjelmassa annosten määrittäminen ei ole aivan näin yksiselitteistä, mutta vakiokäytäntö on tehnyt siitä helpompaa. Siemensin ohjelmalla saadaan mitattua counts-määrät, jotka syötetään käyttäjän itse tekemään Excel-tiedostoon, jonka avulla saadaan laskettua tuumorien ja terveeseen maksakudoksen keskimääräiset annokset.

Käyttäjäystävällisyydeltään MIM:n ohjelma on hieman helpompi. Ohjelmassa on selkeät analysointipolut, joita seuraamalla muistaa tehdä kaiken tarvittavan. Myös esimerkiksi piirto-ominaisuuksiltaan MIM:n ohjelma on helpompi, mutta ei aivan ongelmaton. MIM:llä voi rakenteet (esimerkiksi maksa) määrittää käyttäen Atlasta. Atlakseen on ennalta syötetty eri potilaiden maksa-rakenteita, joita kokeillaan käsiteltävän potilaan maksaan. Atlas valitsee näistä 5 parasta ja tekee niiden avulla maksalle rakenteen. Rakennetta voi vielä korjata, jos se ei ole käyttäjän mielestä hyvä tai jokin kohta tarvitsee korjausta. Atlasta voi myös ”opettaa” syöttämällä lisää esimerkki rakenteita. Toisaalta tämä on työläs tapa määrittää esimerkiksi maksan rakenne, jos Atlas ei onnistu tehtävässään. Tässä tutkimuksessa olevan potilaan kohdalla, maksan rakennetta täytyi muokata huomattavasti. Tähän kului paljon enemmän aikaa kuin Siemensin ohjelmalla, tai jos määrittäminen olisi tehnyt käyttäen 2D-sivellintä. Siemensin piirto-ominaisuuksiin verrattuna MIM:llä on paljon suurempi valikoima erilaisia rakenteiden muokkaukseen käytettäviä työkaluja. Näiden avulla käyttäjä saa suhteellisen nopeasti ja helposti määritettyä tarvittavat rakenteet.

Keuhkoshuntin laskeminen on helpompaa MIM:n kuin Siemensin ohjelmalla. Siemensillä keuhkoshuntti-laskelma on tehtävä kokokehokuviiin, mutta MIM:llä se voidaan tehdä joko kokokeho- tai esitutkimuksen SPECT-TT-kuviin. SPECT-TT-kuvia käyttämällä saadaan koko dosimetria-ketjussa tarvittavat rakenteet määritettyä kerralla TT-kuvien tarjoaman anatomian avulla. Kokokehokuvissa rakenteet täytyy tehdä kertymän avulla anatomian sijaan.

Siemensin ohjelmassa maksan osille 1 ja 2 laskettiin erilliset keskimääräiset annokset, vaikka osien määrittäminen oli haastavaa. Maksan segmenttejä ei pystytty yksiselitteisesti



erottamaan toisistaan, mutta ohjelmien arvioinnin kannalta tekniset ongelmat ovat merkittävämpiä. Siemensin ohjelmalla ongelmaksi muodostui osien päällekkäisyys tai väliin jäävä katvealue. Ohjelmalla ei pystytty ottamaan jo luotua maksan rakennetta ja muokkaamaan sitä niin, että toisen osan voi vähentää koko maksasta. Rakenteet täytyi siis määrittää erikseen, jolloin pientä päällekkäisyyttä tai vajaan osien välille pääsi syntymään. Tulosten valossa tästä kuitenkin selvittiin hyvin.

MIM:n avulla rakenteiden tekeminen oli huomattavasti helpompaa. MIM:n ohjelmalla dosimetria voidaan tehdä niin, että maksa on jaettu kahteen tai useampaan osaan, ja jokaiselle osalle annetaan eri aktiivisuus. Edellä kuvattua toimintoa yritettiin esimerkkipotilaalle, mutta laskenta pysähtyi virheeseen, jonka syytä ei pystytty selvittämään edes valmistajan toimesta. Maksan jakaminen lääkärin tekemän segmenttijaon mukaan osiin 1 ja 2 ei siten onnistunut, vaikka esimerkkipotilaan kohdalla hoidossa osat saivat eri aktiivisuudet. MIM:n laskelma tehtiin siten, että koko maksa sai yhden aktiivisuuden, joka oli osien 1 ja 2 summa. Millaisen virheen tämä ongelma tuo saatuihin arvoihin? Toisaalta Siemensin ohjelmallakaan ei oteta huomioon osien eroja, vaan laskelmat perustuvat kuvista mitattuihin counts-määriin.

Hoitoa suunniteltaessa MIM:n analysointiohjelma antaa BSA-metodilla lasketun aktiivisuuden. Ohjelmassa pystyy helposti muuttamaan injektoitavaa aktiivisuutta, jolloin nähdään heti muutoksen vaikutus tuumoreiden ja terveen maksakudoksen keskimääräisissä annoksissa. Täytyy kuitenkin pitää mielessä, että kyseessä on ennemminkin ennuste eikä se täysin vastaa hoidon lopputulosta.

MIM:n tarjoama analysointiohjelma vaikuttaa paremmalta vaihtoehdolta verrattaessa Siemensin avulla tehtyihin analyysiin. MIM:n ohjelmassa on silti omat ongelmansa. Ensimmäinen ja ehkä suurin kysymysmerkki on hoidon jälkeisten kuvien analysoinnissa käytetty oletus. MIM tekee oletuksen, että koko annettu aktiivisuus rajoittuu maksaan (tai kohde elimeen) paitsi käyttäjän ilmoittama osuus, johon lukeutuu keuhkoshuntti. Valmistajalta perusteltiin ratkaisua sillä, että maksan ulkopuolinen counts-määrä aliarvioi laskennassa todellista annosta. Valmistaja huomauttaa, että käyttäjän täytyy kuitenkin olla varma keuhkoshuntti-laskelmastaan. On totta, että Alderson-testikappaleen mittauksissakin huomattua osittaistilavuusefektin aiheuttamaa ongelmaa saadaan näin pienennettyä. Mistä voidaan kuitenkin olla varmoja, mikä on esimerkiksi osittaistilavuusefektia ja mikä

epäonnistuneen SPECT/TT-fuusion tulosta? Sama ongelma piilee myös Siemensin ohjelmassa. TT-kuvista on vaikea määrittää, mikä kuuluu maksan sisälle ja mikä osa on osittaistilavuusefektiä. Kaikissa ohjelmissa käyttäjän täytyy olla huolellinen tehdessään keuhkoshuntti-laskelmaa sekä fuusiota TT- ja SPECT-kuvan välillä.

MIM:ssä on pienempiäkin ongelmia, jotka ovat kuitenkin käyttäjän kannalta olennaisia. Käytettäessä polkuja ohjelma kysyy käyttäjältä tarvittavat tiedot, mutta joistakin kohdista puuttuvat yksiköt. Tällöin käyttäjä ei tiedä, missä yksikössä arvot tulee ilmoittaa. Esimerkiksi kohdassa 'Kohdealueen ulkopuolinen prosentuaalinen aktiivisuus' käyttäjä ei tiedä halutaanko prosentit ilmoitettavan muodossa 5,4 % vai 0,054. Tutkimuksen aikana kokeiltiin molempien muotojen vaikutus arvoihin. Tulokset eivät poikenneet paljon toisistaan. Mittauksissa päädyttiin käyttämään muotoa 5,4 %. Yksiköiden ilmoittaminen on kuitenkin tärkeää turhien virheiden poissulkemiseksi.

Toinen pienempi ongelma tulee vastaan käyttäjän luotua rakenteet ensimmäisen kerran ja määrittäessään aktiivisuuden rajaushohteen. Tämän rakenteen perään tulee keuhkoshuntti-laskelman lopuksi pääte "\_target". Jos käyttäjä jatkaa samoilla rakenteilla esitutkimuskuvien analysoimiseen, tulee hänen poistaa "\_target"-pääte rakenteen nimestä. Ongelman voi helposti kiertää tallentamalla rakenteet erikseen ennen päätteen ilmestymistä. Sama ongelma tosin toistuu seuraavia laskelmia tehdessä, mutta uusiin laskelmiin voi käyttää ilman päätettä tallennettua rakenne-pakkaa.

MIM:n tarjoamassa analysointiohjelmapaketissa on paljon hyvääkin, mitä Siemensin ohjelmalla ei pysty tekemään. Ohjelmassa on mahdollista valita laskenta-algoritmi, tarkastella annosjakaumia ja DVH-käyriä. Hoidon jälkeisistä tuloksista on mahdollista saada PDF-tiedosto, johon saa näkyviin esimerkiksi DVH-käyrän, rakenteiden annokset taulukoituna, kuvia annosjakaumasta sekä muita tarvittavia tietoja. PDF-tiedostosta tosin puuttuu mahdollisuus saada käytetty aktiivisuus ja keuhkoshuntti näkyviin. MIM:illä on mahdollista myös jättää polku kesken, tallentaa se ja jatkaa myöhemmin siitä mihin jäi. Tämä on erittäin tärkeää huomioiden, että sairaalatyöskentelyssä voi joutua jättämään työnsä kesken ja jatkamaan myöhemmin.

## 4. Pohdinta

SIRT-hoidon dosimetria kehittyy nopeaa tahtia. Markkinoille on lähiaikoina tullut ja tulee yhä uusia analysointiohjelmia, joilla pyritään helpottamaan SIRT-hoidon dosimetriaa. MIM:n analysointiohjelma on tästä hyvä esimerkki.

Yksi suurimmista SIRT-hoidon ongelmista ja kehityksen kohteista olisi löytää mikrorakeiden kulkua maksassa simuloiva radioaktiivinen aine. Esitutkimuksessa on käytetty Tc-99m-MAA-radiolääkettä simuloimaan mikrorakeiden jakautumista maksassa. Tc-99m-MAA:n käyttö on kuitenkin herättänyt kritiikkiä ja huolta sen erilaisuuden takia. MAA-partikkelit (10  $\mu\text{m}$ ) ovat paljon pienempiä kuin mikrorakeet ( $32 \pm 2,5 \mu\text{m}$ ), ja määrä 300-kertaa vähäisempi. [8]

Potilaiden kohdalla on huomattu eroavaisuuksia kertymissä. Joillakin potilailla, joilla Tc-99m-MAA on kertynyt tuumoreihin, ei näin olekaan Y-90-mikrorakeiden suhteen käynyt.

Vastaavasti, joillakin potilailla esitutkimuksessa ei ole nähty optimaalista aktiivisuusjakaumaa, mutta hoidossa jakauma onkin ollut huomattavasti parempi. On myös huomattu, että keuhkoshuntti on usein yliarvioitunut. [2] Toisaalta on tutkittu, että keuhkoshuntin laskeminen SPECT-TT-kuvista on pienentänyt yliarviointi. [3] Näiden ongelmien ratkaisemiseen tarvittaisiin SIRT-mikrorakeita vastaava radiolääke, jonka partikkelit vastaisivat kooltaan, määrältään ja painoltaa mikrorakeita. [2] Tällöin mikrorakeiden jakautumisen ennustettavuus paranisi.

Toinen suuri ongelma SIRT-hoidoissa on potilaan yksilöllisyyden huomiotta jättäminen. Tässä on tapahtunut edistystä sairaaloissa, jotka ovat siirtyneet pois BSA-metodin käytöstä tai ovat parantaneet sitä. BSA-metodin huonona puolena on potilaiden yleistys. Menetelmä perustuu normaalikokoiseen maksaan ja oletukseen, että ihmisen koko korreloi maksan kokoon. [3] Potilaat, joilla on pieni maksa, voivat saada tarkoitettua suuremman annoksen, ja potilaat, joilla on suuri maksa, voivat saada tarkoitettua alemman annoksen. [3] Sen vuoksi on tärkeää, että BSA-metodia kehitetään tai siirrytään partitiomallin kaltaisiin laskentamalleihin, joissa otetaan huomioon potilas yksilönä. Tämä on toki haaste yleisesti sädehoidossa, koska ihmisen tai tietyn kudoksen/elimen yksilöllistä sädeherkkyyttä ei ole pystytty vielä selvittämään. [17]

SIRT-hoidoissa huolta on myös herättänyt mikrorakeiden jääminen maksaan. Tämän on katsottu olevan harmitonta potilaalle, koska mikrorakeet ovat bioyhhteensopivia. Mikrorakeet

jäävät kiinni tuumorin ja maksan hiussuoniin. Jos mikrorakeet jakautuvat tasaisesti koko maksaan, aiheuttavatko ne verisuonten tukkeutumista ja täten maksan vaurioitumista?

Kuvauksien kannalta SIRT-hoidon suuria ongelmia on osittaistilavuusefekti. Tämän näkee selvästi Alderson-testikappaleelle tehdyistä mittauksista. On tärkeää, että maksan ja tuumoreiden rajat määritetään tarkasti TT-kuvan pohjalta, jos täysin luottaa TT- ja SPECT-kuvien fuusiointiin. Ongelma on siinä, kuinka olla varma, minkä kohdan ottaa huomioon. Osittaistilavuusefekti aiheuttaa harhan, että jossain kohdassa kuvaa näyttää olevan aktiivisuutta, vaikka sitä todellisuudessa ei ole.

Piirtotarkkuus on tärkeä osa hoidon suunnittelua sekä hoidon onnistumisen arvioimista. Lääkäri olisi hyvä tuoda osaksi rakenteiden määrittämistä. Fyysikon on vaikea sanoa, missä menee eri segmenttien tai tuumoreiden rajat. Esimerkkipotilaalla oli kolme hyvin selkeää tuumoria, jotka keräsivät hyvin aktiivisuutta. Kyseiselle potilaalle oli siis helppo määrittää tuumoreiden rakenteet. Entä sitten, kun tuumorit eivät ole selkeitä ja yksiselitteisiä? Maksan segmenttijaossa on sama ongelma. Segmenttien jakaminen on fyysikon näkökulmasta hyvin haasteellista. Olisi siis hyvä saada lääkärin tekemät rakenteet analysointiohjelmaan.

Myös yksi kehityksen kohteista on potilaan kuvausasento. Analyysien tekeminen nopeutuu, jos potilas kuvataan aina mahdollisimman samassa asennossa, jolloin eri kuvauskertojen rakenteet vastaisivat paremmin toisiaan. Kuvauksissa potilaan käsien sijainti tuottaa ongelmaa.

Esitutkimuksen jälkeen TT-kuvauksessa potilas kuvataan usein kädet ylhäällä, mutta hoidon jälkeen kädet alhaalla. Rakenteiden kopioiminen pakasta toiseen onnistuu paremmin, jos potilas kuvataan aina samassa asennossa.

SIRT-hoitoihin tarkoitettujen annoslaskentaohjelmien jatkuva kehittyminen ja tuominen osaksi kliinistä työtä auttavat edistämään hoidon dosimetriaa ja parantamaan ongelmakohtia.

## Lyhenneluettelo

AP	Anterior
BSA	Body Surface Area
DVH	Dose Volume Histogram
FoV	Field of View, kuva-ala
HCC	Hepatocellular carcinoma, hepatosellulaarinen karsinooma
HE	High Energy
LDM	Local Deposition Method
LEHR	Low Energy High Resolution
MAA	Macro Aggregated Albumin
MELP	Medium Energy Low Penetration
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRI	Magneettikuvaus
PA	Posterior
PET	Positroniemissiotomografia
REILD	Radioembolization Induced Liver Disease
ROI	Region of Interest, mielenkiintoalue
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SPECT	Yksifotoniemissiotomografia
Tc-99m	Teknetium-99m
TT	Tietokonetomografia
VOD	Veno-occlusive disease, veno-okklusiivinen sairaus
Y-90	Yttrium-90
Zr-90	Zirkonium-90

## Kirjallisuusluettelo

- [1] Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., Romito, R., Chiesa, C., Morosi, C., Maccauro, M., Marchianò, A., Bongini, M., Lanocita, R., Civelli, E., Bombardieri, E., Camerini, T. & Spreafico, C., 2013. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*, Vol.57 (5), pp. 1826-1837
- [2] Bombardieri, E., Seregeni, E., Evangelista, L., Chiesa, C. & Chiti, A. 2017: *Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy*. Springer International Publishing
- [3] Kim, P.S., Cohalan, C., Kopek, N. & Enger, S.A., 2019. A Guide to  $^{90}\text{Y}$  Radioembolization and Its Dosimetry. *Physica Medica*, Vol. 68, pp. 132-145
- [4] Kennedy, A., McNeillie, P., Dezarn, W., Nutting, C., Sangro, B., Wertman, D., Garafalo, M., Liu, D., Coldwell, D., Savin, M., Jakobs, T., Rose, S., Warner, R., Carter, D., Sapareto, S., Nag, S., Gulec, S., Calkins, A., Gates, V. & Salem R., 2009. Treatment Parameters and Outcome in 680 Treatments of Internal Radiation with Resin  $^{90}\text{Y}$ -Microspheres for Unresectable Hepatic Tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol.74 (5), pp. 1494-1500
- [5] Siman, W., Mikell, J.K. & Kappadath, S.C., 2016. Practical reconstruction protocol for quantitative  $^{90}\text{Y}$  bremsstrahlung SPECT/CT. *Medical Physics*, Vol.43 (9), pp. 5093-5103
- [6] Sirtex Medicalin kotisivut. Tallennettu 28.3.2020. <https://www.sirtex.com/eu/>
- [7] Sjögreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Minguez Gabina P, Ciccone F, Stokke C, Chiesa C, Paphiti M, Brans B, Sandstrom M, Tipping J, Konijnenberg M, Flux G, 2017. Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI PHYSICS*, 4:28, doi 10.1186/s40658-017-0193-4
- [8] Cremonesi, M., Chiesa, C., Strigari, L., Ferrari, M., Botta, F., Guerriero, F., De Cicco, C., Bonomo, G., Orsi, F., Grana, C.M. & Orecchia, R., 2014. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Frontiers in Oncology*, Vol.4
- [9] Bushberg, J.T., Seibert, J.A., Leidholdt, E.M. & Boone J.M. 2012: *The Essential Physics of Medical Imaging*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins

- [10] Bolch, W.E., Bouchet, L.G., Robertson, J.S., Wessels, B.W., Siegel, J.A., Howell, R.W., Erdi, A.K., Aydogan, B., Costes, S., Watson, E.E., Brill, A.B., Charkes, N.D., Fisher, D.R., Hays, M.T. & Thomas, S.R., 1999. MIRD Pamphlet No. 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions – Radionuclide S Values at the Voxel Level. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol.40 (1), pp. 11S-36S
- [11] Chu, S.Y.F., Ekström, L.P. & Firestone R.B., The Lund/LBNL Nuclear Data Search, Version 2.0, February 1999, WWW Table of Raioactive Isotopes: Tc-99m. Tallennettu 28.3.2020.  
<http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=430399>
- [12] Sirtex Medical Limited: SIRTEX, SIR-Spheres® Microspheres –käyttöohje
- [13] Ahmadzadehfar, H., Meyer, C., Pieper, C., Bundschuh, R., Muckle, M., Gärtner, F., Schild, H. & Essler, M., 2015. Evaluation of the delivered activity of yttrium-90 resin microspheres using sterile water and 5 % glucose during administration. *EJNMMI Research*, Vol.5 (1), pp. 1-7
- [14] Nienstedt, W., Hänninen, O., Arstila, A. & Björkqvist, S-E. 1995: Ihmisen fysiologia ja anatomia. 10.painos, WSOY, Porvoo
- [15] Smithuis, R. & de Lange, E.E., 2015. Liver – Segmental anatomy. Tallennettu 28.3.2020.  
<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4375bb8dc241d/anatomy-of-the-liver-segments.html>
- [16] Mustonen, R. & Salo, A. 2002: Säteily ja solu. STUK. Tallennettu 28.3.2020.  
[https://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja4\\_luku2.pdf/1946f746-2f35-42bd-8d04-90e5853850da](https://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja4_luku2.pdf/1946f746-2f35-42bd-8d04-90e5853850da)
- [17] Joensuu, H., Roberts, P.J., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkö, S., Kouri, M. & Teppo, L. 2013: Syöpätaudit. 5., uudistettu painos, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki
- [18] Joiner, M. & van der Kogel, A. 2009: Basic Clinical Radiobiology. 4<sup>th</sup> Edition, CRC Press, Taylor & Francis Group
- [19] Sangro, B., Gil-Alzugaray, B., Rodriguez, J., Sola, I., Martinez-Cuesta, A., Viudez, A., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Arbizu, J. & Bilbao, J., 2008. Liver Disease Induced by Radioembolization of Liver Tumors: Description and Possible Risk Factors. *Cancer*, Vol.112 (7), pp. 1538-1546

[20] Tenhunen, M. 2014: Sädehoidon Fysiikka 1 -luentomoniste, Helsinki

[21] Valley, J-F., Bulling, S., Leresche, M. & Wastiel, C., 2003. Determination of the Efficiency of Commercially Available Dose Calibrators for  $\beta$ -Emitters. Journal of Nuclear Medicine Technology, Vol.31 (1), pp. 27-32

[22] Kiuru, A. 1984: Lääketieteelliset kuvausmenetelmät, Fysiikka ja tekniikka. Gamma Oy, Turku

[23] Debebe, S.A., Adjouadi, M., Gulec, S.A., Franquiz, J. & McGoron, A.J., 2019.  $^{90}\text{Y}$  SPECT/CT Quantitative Study and Comparison of Uptake with Pretreatment  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT in Radiomicrosphere Therapy. Journal of Applied Clinical Medical Physics, Vol.20 (2), pp. 30-42